

# Untersuchungen zum Polymorphieverhalten des Aspirins

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der  
Naturwissenschaften im Fachbereich Chemie  
der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von

**Sascha Redder**

geboren in Dortmund, Deutschland

Juni 2010

Vorsitzender des Prüfungsausschusses: Prof. Dr. S. Rumann

Referent: Prof. Dr. R. Boese

Korreferent: Prof. Dr. H.-W. Siesler

Tag der Disputation: 10.08.2010

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 2007 bis April 2010 im Institut für Anorganische Chemie der Universität Duisburg-Essen angefertigt.

Herrn Prof. Dr. R. Boese

gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und die umfassende Betreuung der wissenschaftlichen Arbeit.

## Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die Arbeit selbstständig verfasst habe. Die verwendeten Quellen sowie die verwendeten Hilfsmittel sind vollständig angegeben.

Essen, 21.06.2010



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>2</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>IX</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>4</b>	<b>Chronologischer Ablauf der Arbeit.....</b>	<b>4</b>
<b>5</b>	<b>Allgemeine Betrachtungen und Grundlagen.....</b>	<b>8</b>
5.1	Aspirin von damals bis heute	8
5.2	Aspirin und Polymorphie?	14
5.3	Allgemeine Betrachtungen zur Aspirin	14
5.3.1	Pharmakologische Eigenschaften	15
<b>6</b>	<b>Der kristalline Zustand.....</b>	<b>18</b>
6.1	Der amorphe Zustand	18
6.2	Polymorphie	19
6.2.1	Mehrkomponentensysteme	27
6.2.2	Löslichkeit und Löslichkeitskinetik	32
6.3	Veröffentlichte Kristallstrukturen des Aspirins und dessen Cokristalle	35
6.4	Die Form II nach Zaworotko	36
6.5	Ergebnisse aus der Diplomarbeit	43

<b>7 Die Form AB.....</b>	<b>45</b>
7.1 Patente des Aspirin	57
7.2 Darstellungsmethoden zur Form AB	62
7.2.1 Darstellung der Form AB durch Umkristallisation von ASS aus Acetonitril	63
7.2.2 Darstellung durch Synthese aus der Salicylsäure	63
7.2.3 Darstellung durch Synthese aus Salicylsäure unter Zugabe von Reaktionsbeschleunigern	64
7.2.4 Darstellung durch Umkristallisation von Aspirin	66
7.2.5 Versuch der Darstellung einer amorphen Form des Aspirin	67
7.2.6 Probleme und Reproduzierbarkeit	70
7.3 Erhöhen der Synthesemengen	80
7.3.1 ASS 120 g Herstellung, achtfacher Ansatz	81
7.3.2 Verwendete Chemikalien	82
<b>8 Charakterisierung der Form AB .....</b>	<b>83</b>
8.1 PXRD	84
8.1.1 Unterschiede der Formen I und II im Pulverdiffraktogramm	87
8.2 Infrarot-Spektroskopische Untersuchungen	92
8.3 Thermoanalytische Untersuchungsmethoden	98
8.4 NMR-spektroskopische Untersuchungen <sup>[7]</sup>	103
8.4.1 Festkörper <i>NMR</i>	103
8.4.2 Lösungs- <i>NMR</i> -Untersuchungen	112
8.5 Terahertz Spektroskopie <sup>[71-73]</sup>	115
8.6 <i>HPLC</i>	119
8.7 UV/VIS	126
8.8 Löslichkeitsuntersuchungen	127
8.9 Elektronenmikroskopische Aufnahmen <sup>[79,80]</sup>	135
8.10 Ergebnisse Analytik	137

<b>9 Einfluss von Aspirinanhydrid auf die Entstehung der Form AB .....</b>	<b>139</b>
9.1 Experimenteller Teil	139
<b>10 Zur Stabilität des Aspirins .....</b>	<b>143</b>
10.1 Stabilität der Form I	143
10.2 Lagerstabilität der Form AB	144
10.3 Experimenteller Teil	147
10.3.1 Lagerstabilitäten Aspirin Form AB	147
10.4 Ergebnisse der Lagerversuche	151
<b>11 Druckstabilität / Tablettierbarkeit .....</b>	<b>152</b>
11.1 Experimenteller Teil	154
11.2 Ergebnisse der Druckstabilitätsuntersuchungen	157
<b>12 Hydrolyse des Aspirin.....</b>	<b>161</b>
<b>13 Zusammenfassung und Ausblick.....</b>	<b>165</b>
<b>14 Anhang .....</b>	<b>169</b>
14.1 Gerätespezifikationen:	173
14.1.1 PXRD	173
14.1.2 Pulverdiffraktometrie	174
14.1.3 CPMAS	175
14.1.4 SCXRD	176
14.1.5 IR-Spektroskopie	178
14.1.6 DSC	179
14.1.7 Nah- und Mikrophotographie	179
<b>15 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>180</b>

# 1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Umsetzung von Natriumsalicylat mit Acetylchlorid .....	8
Abbildung 2: Mechanismus der Aspirinherstellung Teil I .....	9
Abbildung 3: Mechanismus der Aspirinherstellung Teil II .....	10
Abbildung 4: Mechanismus der Aspirinherstellung Teil III .....	10
Abbildung 5: Mechanismus der Aspirinherstellung Teil IV .....	11
Abbildung 6: Edukt und Produkte der Cyclooxygenase .....	16
Abbildung 7: Steinwand zur Verdeutlichung der Polymorphie; links als polymorphe Form I, rechts als Form II .....	20
Abbildung 8: Graphitgitter .....	22
Abbildung 9: Diamantgitter .....	22
Abbildung 10: Strukturformel von Benzamid .....	24
Abbildung 11: Aufnahme von Benzamid Form III (Quader) und Benzamid Form I (Nadeln) .....	24
Abbildung 12: Gegenüberstellung der verschiedenen Polymorphe des Benzamids .....	25
Abbildung 13: Phasendiagramm Kohlenstoff .....	26
Abbildung 14: I Dimer-Motiv, II Katamer-Motiv .....	30
Abbildung 15: Auftragung der molaren Freien Energie G gegen die Reaktionskoordinate p Modifikation I schwarz und Modifikation II rot gezeichnet. ....	33
Abbildung 16: 1:1 Co-Kristall von Aspirin mit Acetamid .....	36
Abbildung 17: Strukturformeln von Levetiracetam links und Acetamid rechts .....	37



Abbildung 37: Transmissions-Messanordnung .....	87
Abbildung 38: Aufgenommenes Pulverdiffraktogramm Aspirin Form I.....	89
Abbildung 39: Aufgenommenes Pulverdiffraktogramm Aspirin Form AB, Probe ASS-AB-KW22. Die Probe weist einen mittels $^{13}\text{C}$ -NMR bestimmten Gehalt von 85% Form II auf.....	90
Abbildung 40: Vergleich Aspirin Form I mit Form AB. Deutlich sind die zusätzlichen Signale der Form AB bei 15,9, 19,9 und 25,6 $^{\circ}2$ Theta gegenüber der Form I zu erkennen.....	91
Abbildung 41: Vergleich der Infrarotspektren Form AB (Probenbezeichnung ASS AB KW22) mit Form I (Probenbezeichnung ASS BTZ0J4N) Die Proben wurden mit KBr bei 500 kg/cm <sup>2</sup> für 15s verpresst.....	95
Abbildung 42: Anordnung in der Elementarzelle bei der Form I.....	96
Abbildung 43: Anordnung in der Elementarzelle bei der Form II.....	97
Abbildung 44: DSC Aspirin Form I (Probe Bayer).....	101
Abbildung 45: DSC Aspirin Form AB (Probe ASS AB KW 22) .....	102
Abbildung 46: Festkörper NMR Aspirin Form AB (Probe ASS AB KW22)....	104
Abbildung 47:: Praktisch gemessene Werte .....	106
Abbildung 48: CH <sub>3</sub> Aufspaltung im $^{13}\text{C}$ NMR (Form AB Probe ASS AB ) ....	111
Abbildung 49: Festkörper NMR der Form I des Aspirins. (Probe Bayer)....	111
Abbildung 50: Benennung der Wasserstoff Atome .....	113
Abbildung 51: $^1\text{H}$ -NMR von Aspirin Form I.....	114
Abbildung 52: Vergleich der Spektren von Aspirin Form I und Aspirin Form AB mittels THz-Spektroskopie.....	116
Abbildung 53: Vergleich der THz-Spektren jedoch wurden die Wassersignale im Bereich von 50 bis 58 cm <sup>-1</sup> entfernt .....	117
Abbildung 54: HPLC der frisch synthetisierten Probe ASS AB KW22.....	121
Abbildung 55: Referenz HPLC der Vergleichsprobe Aspirin Form I von Bayer .....	122

Abbildung 56: <i>HPLC</i> von reiner Salicylsäure.....	123
Abbildung 57: <i>HPLC</i> von Aspirinanhydrid. Bei einer Retentionszeit von ca. 5 min ist das gebildete Aspirin erkennbar, bei 7,5 min. das noch nicht hydrolysierte Aspirinanhydrid. ....	124
Abbildung 58: <i>UV-Vis</i> Spektrum Vergleich der Form I und der Form AB des Aspirins .....	126
Abbildung 59: Siebe zur Trennung von unterschiedlichen Korngrößen .....	129
Abbildung 60: Vergleich der Löslichkeitskinetiken von Form I und Form AB; dargestellt ist der Mittelwert von jeweils zehn Messungen pro Probe .....	132
Abbildung 61: Zusammenhang von Konzentration und Zeit zwischen metastabiler und stabiler Phase.....	133
Abbildung 62: Übersicht Lagerstabilität Aspirin Form AB, Lagerbedingung trocken, dargestellt durch Synthese aus Salicylsäure und Essigsäureanhydrid .....	148
Abbildung 63: Übersicht Lagerstabilität Form AB, 30% Luftfeuchtigkeit, dargestellt durch Synthese Salicylsäure und Essigsäureanhydrid.....	149
Abbildung 64: Übersicht Lagerstabilität Form AB, 75% Luftfeuchtigkeit, dargestellt durch Synthese aus Salicylsäure und Essigsäureanhydrid .....	150
Abbildung 65: Presse zur Erzeugung von Tabletten, unter Einhaltung eines bestimmten Drucks .....	156
Abbildung 66: Apparatur zur Bestimmung des Bruchwiderstandes einer Tablette .....	157
Abbildung 67: Form AB nach unterschiedlichen Drücken bei der Tablettierung .....	160
Abbildung 68: Hydrolysereaktion von Aspirin mit Wasser .....	161
Abbildung 69: ASS-Hydrolyse-Mechanismus .....	162
Abbildung 70: pH Abhängigkeit der Hydrolyse von Aspirin bei 25 °C .....	163

Abbildung 71: Einfluß von Ethanol auf die Hydrolyse des Aspirins bei pH 2,5.	
.....	164



## 2 Abkürzungsverzeichnis

API	<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> (pharmazeutischer Wirkstoff)
ASS	Acetylsalicylsäure (Aspirin)
DSC	<i>Dynamic Scanning Calorimetry</i> (dynamische Differenzkalorimetrie)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ICDD	<i>International Centre for Diffraction Data</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
IR	Infrarot
IUPAC	<i>International Union for Pure and Applied Chemistry</i>
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i> (Kernspinresonanz)
PXRD	Powder x-Ray Diffraction Pattern (Pulverdiffraktogramm)
rF	relative Luftfeuchtigkeit
RT	Raumtemperatur

### 3 Einleitung

„*Nihil novi sub sole*“: „Es gibt nichts Neues unter der Sonne“<sup>[1]</sup>.

So könnte man annehmen, wenn man den Titel der vorliegenden Arbeit über Aspirin, das erste Mal betrachtet. Doch weit gefehlt.

Die vorliegende Arbeit behandelt die Darstellung, Analyse und Eigenschaften einer neuen, polymorphen Form des Aspirin.

Des Weiteren soll diese Dissertation einen Überblick über ausgewählte Schwerpunkte des Forschungsthemas geben. Der Wirkstoff Aspirin lässt sich hierbei nicht annähernd umfassend beleuchten, da diese Aufgabe den Umfang dieser Arbeit bei Weitem sprengen würde.

Über den Wirkstoff Aspirin sind bereits umfangreiche Monographien, beispielsweise Literatur<sup>[2,3]</sup>, verfasst worden. Aus diesem Grund beschreibt die Einführung jeweils nur einen kleinen Ausschnitt der Thematik, der dem Autor aus subjektiver Sicht besonders bedeutsam erscheint, bzw. für die beschriebenen Untersuchungen von Relevanz ist.

Den Anstoß zu dieser Arbeit hat eine Publikation von *M. Zaworotko* aus dem Jahr 2005 gegeben<sup>[4]</sup>. In dieser Publikation gibt *M. Zaworotko* an, er habe – erstmalig – eine weitere, also neue polymorphe Form II des Aspirin gefunden.

Im Rahmen von durch diese Publikation inspirierten Arbeiten, unter der Leitung von *Prof. Dr. R. Boese* an der Universität Duisburg-Essen, wurde die neue polymorphe Aspirin Form AB dargestellt, welche den thematischen Schwerpunkt dieser Arbeit bildet. Hierbei handelt es sich um eine neue polymorphe Form des Aspirin, die aus ineinander verwachsenen Domänen der Form I und der Form II des Aspirin besteht<sup>[5,5a]</sup>. Immerhin kommen mehr als 80% aller pharmazeutischen Wirkstoffe in mehreren polymorphen Formen vor, was bislang beim Aspirin nicht der Fall war. Es sind bislang auch keine Hydrate oder Solvate des Aspirin bekannt. An der fehlenden

Forschung wird es nicht gelegen haben, denn Aspirin ist der wohl am besten untersuchte pharmazeutische Wirkstoff überhaupt <sup>[6]</sup>.

Die im Verlaufe von drei Jahren durchgeführten Arbeiten, entwickelten eine über das übliche Maß weit hinausgehende Eigendynamik, mit teilweise völlig überraschenden Wendungen. Es zeigte sich beispielsweise, dass vermeintlich identische Edukte, lediglich von unterschiedlichen Herstellern bezogen, zu völlig unterschiedlichen Resultaten führten! Es war dabei nicht abzusehen, welchen Einfluss alleine die verwendeten Chemikalien bei der Synthese der Form AB haben würden.

Zu Beginn der Arbeit waren auch die Tragweite der Untersuchungen und die Auswirkungen der Resultate für niemanden vorhersagbar. Aus diesem Grund mussten die Schwerpunkte dieser Arbeit den aktuellen Ergebnissen jeweils angepasst werden.

Neben den rein wissenschaftlichen Untersuchungen waren auch patentrechtliche, ökonomische und somit industrielle Fragestellungen von größter Bedeutung.

Aus diesen Gründen und der sich fast monatlich permanent und fulminant entwickelnden Aspektvielfalt der Thematik – die übrigens auch internationale Kooperationen erforderlich machte – sind im Folgenden lediglich die aktuell wichtigsten Projektbereiche behandelt, was hinsichtlich der vorliegenden Arbeit den Eindruck einer etwas heterogen anmutenden Themenstruktur hervorrufen könnte, aber unvermeidlich war.

Darüber hinaus war der gesamte Arbeitsaufwand so umfangreich, dass auch hier eine Auswahl bezüglich der Niederschrift der Dissertation getroffen werden musste. Es ist davon auszugehen, dass zukünftig geeignete Publikationen in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlicht werden, die die Vielzahl von lohnenswerten Einzelthemen in den Einzelheiten behandeln.

Die vorliegende Arbeit befasst sich zunächst mit einigen Aspekten der Aspirinforschung bis zum Jahr 2005, da bis zu diesem Zeitraum nur wenige Veröffentlichungen zur Polymorphie des Aspirin publiziert worden sind <sup>[4]</sup>. So

gingen einige Veröffentlichungen auf die unterschiedliche Morphologie von Aspirinkristallen ein.

Erst mit einer Publikation von S. Price *et al.* setzte eine erneute, breitere Diskussion über mögliche Polymorphe des Aspirin ein.

Neben einer grundlegenden Beschreibung der neuen Form AB, zu der auch patentrechtliche Fragestellungen gehören, wird im Folgenden ausführlich über die Synthese und über Aspekte hinsichtlich der Reproduzierbarkeit berichtet. Zusätzlich wurde der Einfluss und die Bedeutung von Nebenprodukten der Aspirinsynthese, in diesem Fall vom Aspirinanhidrid, bei der Darstellung untersucht.

Einen großen Stellenwert in dieser Dissertation wird der Charakterisierung der Form AB gewidmet. Neben klassischen Verfahren, wie *PXRD* und thermoanalytischen Untersuchungsmethoden, werden auch vergleichsweise neue Methoden, wie zum Beispiel die Terahertzspektroskopie diskutiert.

Da die sich vorliegende Arbeit auch mit einigen technischen Aspekten hinsichtlich eines Synthese-„Upscalings“ von Form AB befasst, wurden umfangreiche Untersuchungen bezüglich der Stabilität der neuen Form durchgeführt. Neben den fundamental wichtigen Aspekten der Lagerstabilität sind auch noch die Untersuchungen zur Druckstabilität zu nennen.

## 4 Chronologischer Ablauf der Arbeit

Dieser Abschnitt soll einen schnellen chronologischen Überblick über die durchgeführten Versuche erlauben. Im Hauptteil der Arbeit sind die durchgeführten Untersuchungen jedoch nach geeigneten Themengebieten gegliedert. Dies war nötig um Arbeitsressourcen besser ausnutzen zu können und Zeitverluste zu minimieren.

Da sich international die Bezeichnung Aspirin, anstelle der wissenschaftlich korrekten Bezeichnung *2-Acetoxybenzoesäure* durchgesetzt hat, wird in der vorliegenden Arbeit an Stelle der eigentlichen, die Bezeichnung Aspirin verwendet.

Das Aspirinprojekt begann an der Universität Duisburg-Essen im Frühjahr des Jahres 2006. *Gautam Desiraju, Andrew Bond* und *Roland Boese* diskutierten neben anderen Themen ausgiebig über die Ende 2005 veröffentlichte Publikation von *Zaworotko et al.* <sup>[3]</sup>. Im Anschluss an das Treffen stand fest, dass versucht werden sollte, die sogenannte Form II des Aspirin zu synthetisieren. Es bestanden erhebliche Zweifel an der Richtigkeit der Einkristallstruktur. Ein lagermäßig vorhandener Aspirinkristall wurde auf dem Einkristalldiffraktometer vermessen und ergab, wie zu erwarten, die bekannte Form, später als Form I bezeichnet. Die Strukturlösung war eindeutig von hoher Qualität. Dieser Datensatz wurde einer kristallographisch nicht erlaubten Transformation unterworfen und ergab nach der Strukturverfeinerung Resultate, die unter diversen kristallographischen Gesichtspunkten, inakzeptabel waren. Diese Resultate deckten sich weitgehend mit den von *Zaworotko et al.* veröffentlichten Daten zur Einkristallstrukturlösung. Damit war belegt, dass bei bewusst falscher Lösung des Datensatzes der Form I jene Resultate von *Zaworotko et al.* reproduziert werden konnten.

Die daraus resultierenden Befunde wurden zur Publikation eingereicht. Trotz allem schien die hypothetische Form II des Aspirin eine synthetische Herausforderung, der im Rahmen dieser Arbeit weiter nachgegangen werden sollte.

Zusätzlich sollte versucht werden Co-Kristalle von Aspirin mit anderen Co-Kristallpartnern zu erhalten. Unter aufwendigen Experimenten konnte schließlich ein Co-Kristall von Aspirin und Acetamid durch Umkristallisation aus Acetonitril erhalten werden. Die genannten Versuchsparemeter entsprachen denen, die *Zaworotko et al.* in seiner Publikation angab, als er die vermeintliche Form II des Aspirin erhielt. Uns gelang jedoch ausschließlich die Darstellung des Acetamid-Aspirin Co-Kristalls und keinesfalls die Darstellung der Form II. Es zeigte sich schnell, dass die Arbeiten am Aspirin experimentell aufwendig und sehr zeitintensiv werden würden. Im Juni 2006 wurde die erste Veröffentlichung von *Bond, Boese und Desiraju* <sup>[4]</sup> eingereicht. Kurz vor Veröffentlichung der ersten Arbeit wurde die Domänenform AB hergestellt und charakterisiert. Nähere Informationen hierzu finden sich im Kapitel 7. Daraufhin wurde die erste Publikation gestoppt und später mit der zweiten Publikation aufeinanderfolgend im selben Heft veröffentlicht.

Im August 2006 wurde eine Diplomarbeit zum Thema „*Steuerung des Polymorphieverhaltens der Acetylsalicylsäure*“ vergeben<sup>[7]</sup>.

Die folgende tabellarische Aufstellung soll einen ersten Überblick über die gesamte zeitliche Abfolge der Versuche erlauben.

- 06/2006: Darstellung eines 1:1 Co-Kristalles von Aspirin mit Acetamid
- 08/2006: Beginn der Diplomarbeit mit dem Titel<sup>[7]</sup> „Steuerung des Polymorphyverhaltens der Acetylsalicylsäure“
- 09/2006: Darstellung der Form AB aus Salicylsäure und Essigsäureanhydrid
- 10/2006: erste Charakterisierung der Form AB
- 10/2006: Darstellung der Form AB aus ASS und Acetonitril
- 11/2006: erste Löslichkeitsuntersuchungen zur Form AB
- 11/2006: Versuche zur Quantifizierung des Anteils der Form II in der Form AB mittels Festkörper-*NMR*
- 11/2006: Untersuchungen zur Druckstabilität der Form AB
- 11/2006: Veröffentlichung des Patentes von *Zaworotko et al*,  
WO 2006/116473 A1
- Einreichung des nationalen Patentes zur Form AB von *Bond, Boese, Desiraju* und *Redder*
- Einreichung des europäischen Patentes zur Form AB von *Bond, Boese, Desiraju* und *Redder*
- 02/2007: Beginn von Lageruntersuchungen an der Form AB
- 03/2007: weitergehende Löslichkeitsuntersuchungen an der Form AB
- 04/2007: Darstellung der Form AB aus Aspirin und Essigsäureanhydrid
- 05/2007: Untersuchung über den Einfluss von „Additiven“ bei der Herstellung der Form AB
- 05/2007: *Terahertz*-Untersuchungen an der Form AB
- 06/2007: Untersuchungen über den Einfluss von Aspirinanhydrid auf die Entstehung der Form AB

- 07/2007: Untersuchungen zum Einfluss des Aspirinanhydrids auf die Löslichkeit der Form AB
- 07/2007: Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit bei der Darstellung der Form AB, in *Odense*, Dänemark
- 08/2007: Optimierung der Reproduzierbarkeit bei der Darstellung der Form AB
- 03/2008: Versuche zur Tablettierbarkeit der Form AB in *Innsbruck*, Österreich
- 03/2008: Versuche zur Partikelgrößenbestimmung in *Innsbruck*, Österreich
- 04/2008: Anwendung von Kombinatorischen Synthesewegen zur Darstellung der Form AB
- 04/2008: Weitergehende Löslichkeitsuntersuchungen an Form AB
- 04/2008: Versuche zur Tablettierung und Granulierung von Form AB
- 06/2008: Untersuchung des Einflusses von Alterungserscheinungen der beteiligten Chemikalien auf die Darstellung der Form AB
- 07/2008: weitere Untersuchungen zur Lagerstabilität an Form AB
- 08/2008: Löslichkeitsuntersuchungen der Form AB in *Innsbruck*, Österreich
- 08/2008: Untersuchungen des Einflusses der Partikelgrößen auf die Tablettierbarkeit von Form AB in *Innsbruck*, Österreich
- 01/2009: Auswertungen der Lagerstabilitätsversuche an Form AB
- 02/2009: Weitere Untersuchungen zur Lagerstabilität an Form AB
- 02/2009: Darstellung von deuteriertem Aspirin
- 03/2009: Versuch zur Darstellung von deuteriertem ASS, Form AB

Die Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Vielmehr soll dem Leser ein zeitlicher Überblick über die erfolgten Untersuchungen und den damit erforderlichen Zeitaufwand gegeben werden.



## 5 Allgemeine Betrachtungen und Grundlagen

### 5.1 Aspirin von damals bis heute

Die Geschichte des Aspirins beginnt mit der der Salicylsäure. Die Struktur der Salicylsäure konnte *H. Kolbe* mit Hilfe von *V. Meyer* im Jahr 1859 bestimmen<sup>[9,10]</sup>.

Die zur Behandlung von Fieber und Schmerzen bis weit in das 19. Jahrhundert übliche Salicylsäure konnte ab 1874 durch die Verdienste von *Kolbe* großtechnisch synthetisiert werden. Er verwendete in seiner Synthese Phenol, Kohlendioxid und Natrium. Diese Reaktion ist heute unter dem Namen *Kolbe-Schmitt-Acetylierung* bekannt. Ein großer Nachteil bei der Behandlung mit Salicylsäure waren die auftretenden Nebenwirkungen. So verursachte die Salicylsäure oft Magenblutungen und eine Verätzung der Speiseröhre<sup>[11]</sup>.

#### *Aspirin*

Vor über 150 Jahren, genau gesagt 1853, erfolgte die erste Erwähnung des Aspirin in der chemischen Literatur. Dem französischen Chemielehrer *Charles Frederik Gerhardt* war es geglückt, die Substanz bei einer Reaktion von Natriumsalicylat und Acetylchlorid zu erhalten<sup>[12,13]</sup>.

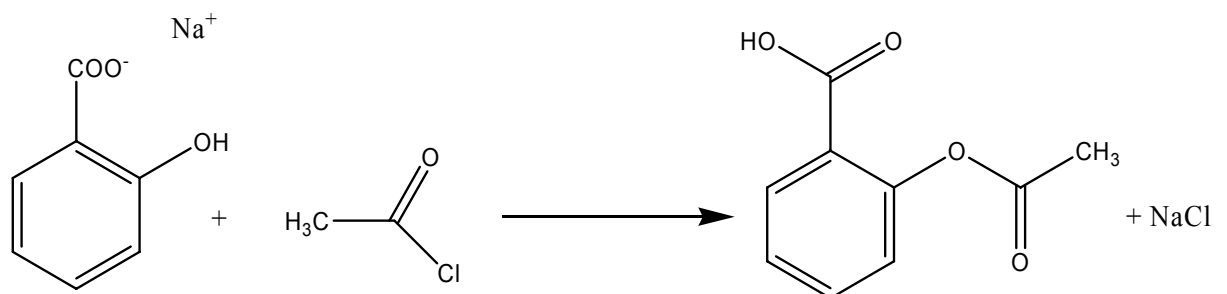


Abbildung 1: Umsetzung von Natriumsalicylat mit Acetylchlorid

Er reinigte das Rohprodukt jedoch nicht und hatte auch damals kein großes Interesse an dem Reaktionsprodukt.

Die eigentliche Entdeckung des Aspirin, wird von der Firma *Bayer* folgendermaßen dargestellt<sup>[14]</sup>.

Am 10. August 1897 wurde wohl eine der bedeutendsten Entdeckungen des 19. Jahrhunderts gemacht. Ein Chemiker der Firma *Bayer*, *Felix Hoffmann* berichtete über die Isolierung des Aspirin in reiner Form. Es wurde anschließend folgende Geschichte von der Firma *Bayer* verbreitet: *Hoffmann* versuchte, ein für seinen an Rheuma erkrankten Vater, ein verträglicheres Derivat der Salicylsäure zu finden. Das bis dahin für rheumatische Erkrankungen verwendete Natriumsalicylat hatte, wie bereits erwähnt, beachtliche Nebenwirkungen, wozu u.a. Brechreiz und Magenprobleme gehörten. Nun wurde das Aspirin aus Salicylsäure und Essigsäureanhydrid unter Säurekatalyse gewonnen:

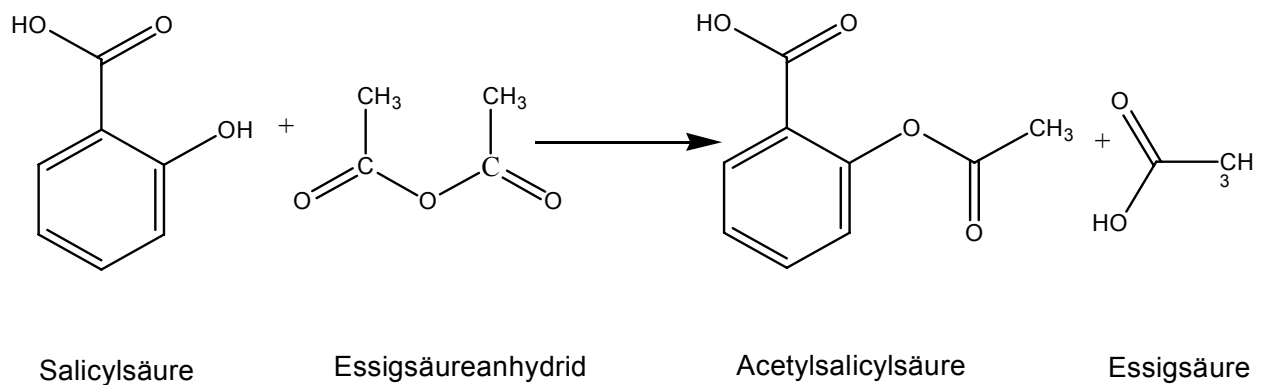


Abbildung 2: Mechanismus der Aspirinherstellung Teil I

Der genaue Mechanismus der Darstellung des Aspirin verläuft nach folgendem Schema:

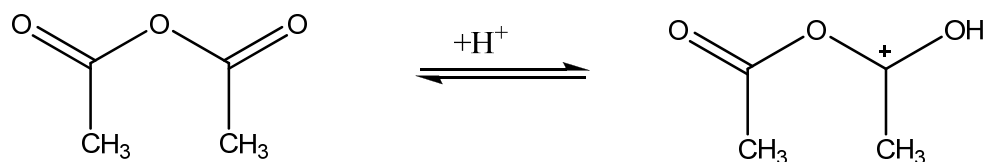


Abbildung 3: Mechanismus der Aspirinherstellung Teil II

Durch Anlagerung eines Protons an eine der beiden Carbonylfunktionen des Essigsäureanhydrids, wird aus dem positiv polarisierten C-Atom einer Carbonylfunktion ein Carbokation.

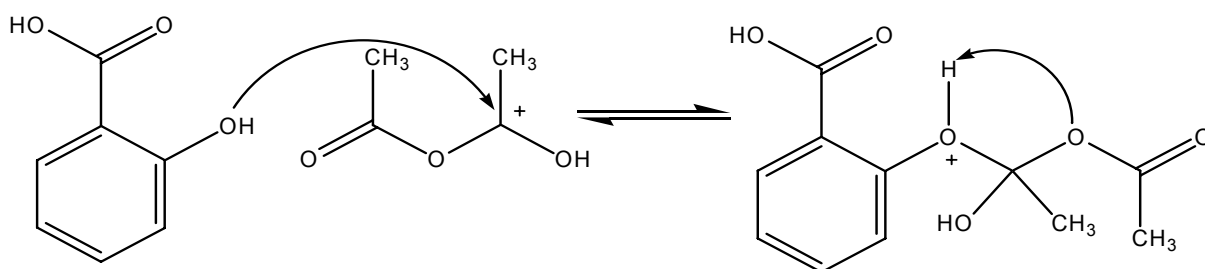
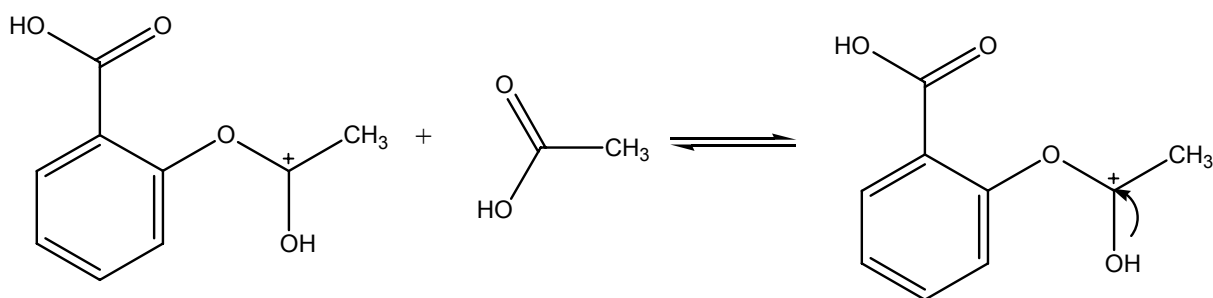


Abbildung 4: Mechanismus der Aspirinherstellung Teil III

In einer nucleophilen Addition greifen die Elektronen der Hydroxylgruppe der Salicylsäure das Carbokation an. In diesem Schritt entsteht eine instabile Zwischenstufe, die sich durch Abspaltung von Essigsäure stabilisiert.



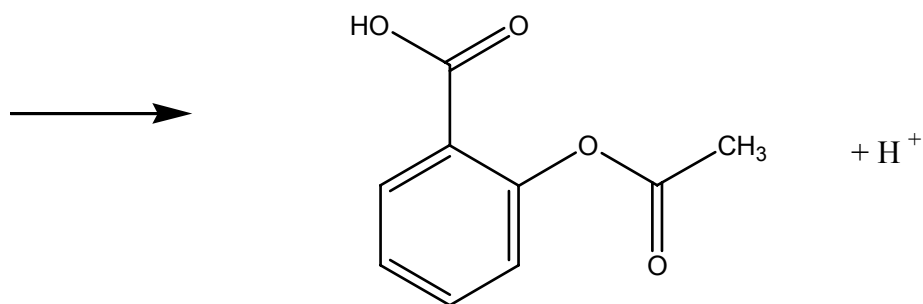
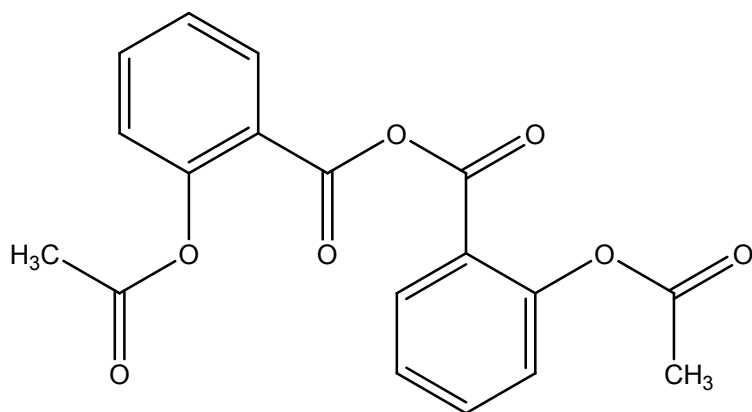


Abbildung 5: Mechanismus der Aspirinherstellung Teil IV

Durch Abspaltung eines Protons entsteht Aspirin. Das Proton ist also katalytisch aktiv und wird daher bei diesem Mechanismus nicht verbraucht.

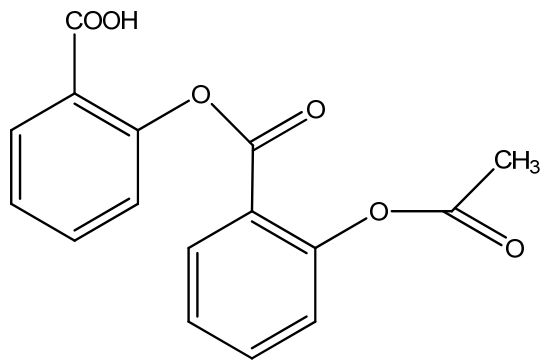
Als Nebenprodukte treten bei der Aspirinherstellung folgende Kondensationsprodukte auf [2,15,16,].



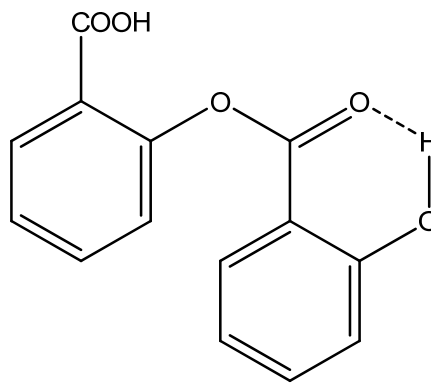
Acetylsalicylsäureanhydrid

Die Bildung des Aspirinanhydrids liegt am häufigsten vor. Weitergehende Untersuchungen zum Einfluß von Aspirinanhydrid auf die Entstehung der Form AB finden sich im Kapitel 9.

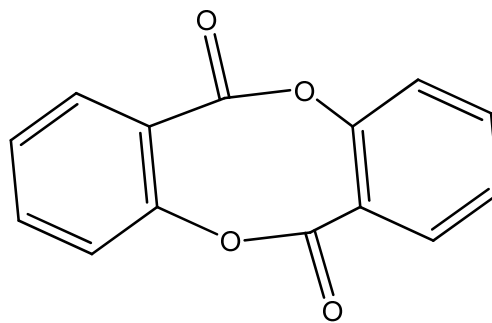
Weitere Nebenprodukte bei der Synthese sind:



Acetylsalicyl-salicylsäure



Salicyloyl-salicylsäure



Disalicylid

Der Firma *Bayer* kam die Entdeckung sehr gelegen und so wurde kurze Zeit später mit den klinischen Tests begonnen. Diese klinischen Untersuchungen zum Aspirin beschränkten sich zunächst nur auf die Linderung von rheumatischen Beschwerden. 1898 berichtete ein Zahnarzt, der einem seiner

Patienten das Mittel gegeben hatte, dass der Patient ihm schilderte, durch das Medikament nicht nur sein Fieber, sondern auch seine Zahnschmerzen verloren zu haben. Auch hier veranlasste die Firma *Bayer* binnen kürzester Zeit klinische Studien und so fand wenige Monate später das Aspirin als Schmerzmittel und Antipyretikum breite Anwendung.

Die Firma *Bayer* versuchte daraufhin das Aspirin als Patent anzumelden. Dieses scheiterte jedoch beim Berliner Patentamt. Das Patentamt begründete seine Entscheidung damit, dass das Aspirin schon seit 1853 bekannt sei (siehe die Synthese von *Charles Frederik Gerhardt*). Daraufhin verlangte die Firma *Bayer* vom Berliner Patentamt das Recht, Aspirin unter dem geschützten Markennamen *Aspirin*<sup>®</sup> zu vertreiben. Dieser Bitte wurde 1899 vom Berliner Patentamt stattgegeben. Der Name *Aspirin*<sup>®</sup> setzt sich zusammen aus „A“ für "Acetyl" von Aspirin. Die zweite Silbe "spir" weist auf die Geschichte des Wirkstoffs hin. Sie ist eine Anlehnung an die Spirsäure aus dem Saft der Spirstaude (*Spiraea ulmaria*). Diese Säure ist mit Salicylsäure verwandt. Die Endung „IN“ war eine in der damaligen Zeit gebräuchliche Namensendung.

1949 veröffentlichte *Arthur Eichengrün* einen Text, aus dem hervorging, dass er der eigentliche Erfinder des Aspirin sei<sup>[16]</sup>. Er wies darauf hin, dass *Felix Hoffmann* nur seine Anweisungen ausgeführt habe und er letztlich nur nicht als Erfinder genannt wurde, da er jüdischer Abstammung war. Seit dieser Zeit ist ein Streit um die eigentliche Entdeckung entbrannt. Dieser Streit ist jedoch völlig unbegründet, da bereits 1859 *Charles Frederik Gerhardt* die Synthese des Aspirin beschrieben hat. Lediglich die pharmazeutischen Studien zu diesem Wirkstoff wurden von *Bayer* veranlasst.

## 5.2 Aspirin und Polymorphie?

Obwohl 80% aller pharmazeutischen Wirkstoffe die Eigenschaft aufweisen, in mindestens zwei polymorphen Formen vorzukommen, war dieses beim Aspirin bis Anfang 2004 nicht bekannt. Nicht mal ein Hydrat oder Solvat, in der Pharmazie oftmals als Pseudopolymorphe bezeichnet, wurde gefunden.

*McCrone* hingegen vertritt die These: „Nahezu alle Verbindungen sind polymorph, die Anzahl der jeweils bekannten Kristallformen hängt nur davon ab, wie viel Zeit und Geld für die Untersuchung der betreffenden Verbindung ausgegeben werden“<sup>[18.]</sup>.

Im Jahr 2004 zeigten *S. Price et al.*<sup>[19]</sup> durch Berechnungen, dass die von *Weatley* 1964 veröffentlichte erste Kristallstruktur des Aspirin<sup>[20]</sup>, die wiederum 1984 von *Kim et al.*<sup>[21]</sup> und schließlich 2005 von *Boese et al.* verbessert wurde, zu den stabilsten Formen gehört. Es gelang ihnen jedoch eine Struktur vorherzusagen, deren thermodynamisches Minimum noch unter dem der bisher bekannten Form lag. Sie hoben vor allem eine verblüffend große Ähnlichkeit zu der bis dahin einzig bekannten Form hervor.

## 5.3 Allgemeine Betrachtungen zur Aspirin

Aspirin, nach *IUPAC* auch als 2-Acetoxybenzoesäure bezeichnet, ist ein pharmazeutischer Wirkstoff; abgekürzt ASS.

Die unter dem Markennamen Aspirin<sup>®</sup> vertriebenen Produkte der Firma *Bayer* enthalten nicht nur reine Acetylsalicylsäure. Vielmehr handelt es sich hierbei um Zubereitungen, die neben dem Hauptbestandteil Acetylsalicylsäure auch noch diverse Hilfsstoffe enthalten.

Acetylsalicylsäure ist ein weißer Feststoff welcher in der reinen Form vollkommen geruchlos ist. Durch die Darstellungsweise aus Salicylsäure und Essigsäureanhydrid und die teilweise durch Luftfeuchtigkeit eintretende Hydrolyse in die Ausgangssubstanzen riecht es jedoch häufig nach

Essigsäure. Aspirin hat einen Schmelzpunkt von ca. 135 °C <sup>1</sup>, seine Dichte beträgt 1.35 g/cm<sup>-3</sup> [6].

### 5.3.1 Pharmakologische Eigenschaften

Schon *Hyppokrates von Kos* (\*460 - †370 v.Chr.), der berühmteste Arzt der Antike, kannte die schmerzlindernde und fiebersenkende Wirkung des Weidenbaumes [22]. Er empfahl schwangeren Frauen vor der Entbindung Weidenrinde zu kauen, um den Entbindungsschmerz zu lindern. Die zur Fieber- und Schmerzlinderung verwendeten Salicylate wurden anfangs durch Auskochen von Weidenrinde (*salix alba*), oder von Palmwedeln (*salix caprea*) gewonnen.

Bis heute, über 100 Jahre nach der erstmaligen Synthese des Aspirin, ist die wissenschaftliche Faszination an diesem Wirkstoff ungebrochen. Aspirin wird mittlerweile nicht nur bei Schmerzen und Fieber eingesetzt. Es findet weiterhin Verwendung zur Bekämpfung von Muskel- oder Gelenkschmerzen, sowie bei grippalen Infekten s.u. .

Doch die Geschichte des Aspirin ist noch lange nicht zu Ende.

1982 wurde *Sir John Robert Vane* mit dem Nobelpreis für Medizin für die Erforschung der Wirkungsweise von Aspirin ausgezeichnet. Es stellte sich heraus, dass Aspirin und andere *NSAIDs* (*nonsteroidal antiinflammatory drugs*), wie z.B. Ibuprofen, die Prostaglandin- und Thromboxan-Synthese inhibieren [23]. Prostaglandine beeinflussen die Durchblutung der Organe, sowie das Reaktionsvermögen bestimmter Gewebe auf Hormone, wie Adrenalin und Glucagon. Außerdem gibt es eine Gruppe von Prostaglandinen, die Fieber, Entzündungen und Schmerzen verursachen.

---

<sup>1</sup> Der Genaue Schmelzpunkt des Aspirin variiert je nach Literaturquelle sehr stark. Im *Beilstein* sind 43 verschiedene Schmelzpunkte zwischen 100 °C und 143 °C angegeben. Auch beginnt ab ca. 140 °C die Zersetzung des Aspirin. Für die in dieser Arbeit zugrundeliegenden Messungen und Auswertungen wird daher der selbst mittels DSC bestimmte Schmelzpunkt der Form I von 139,3 °C verwendet.



Thromboxane werden von den Thrombocyten gebildet und sorgen für die Bildung von Blutgerinseln und somit die Drosselung der Blutzufuhr. Im Körper werden diese Stoffe aus Arachidonsäure synthetisiert unter Verwendung des Enzyms Cyclooxygenase (COX).

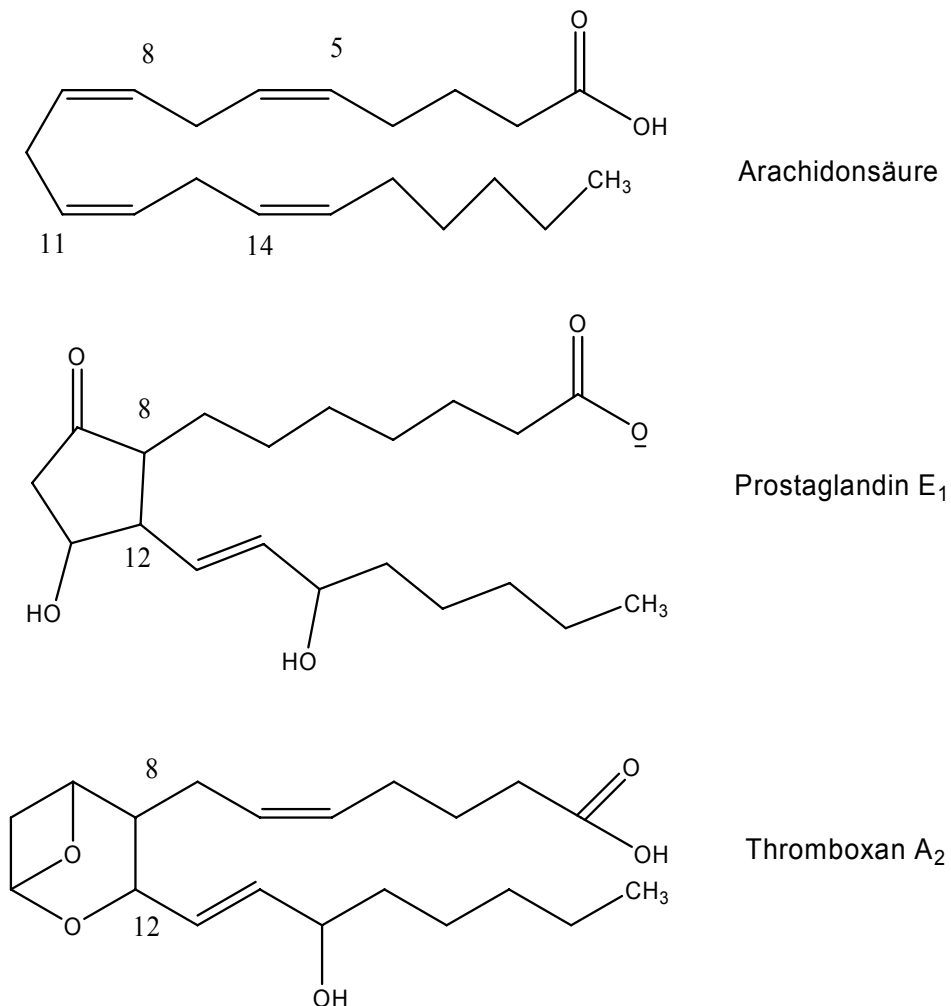


Abbildung 6: Edukt und Produkte der Cyclooxygenase

Aspirin hemmt dieses Enzym durch irreversible Acetylierung des Serin-530-Restes. Dadurch kann die Arachidonsäure nicht mehr in das aktive Zentrum gelangen und die Synthese der Stoffe Prostaglandin und Thromboxan bleibt aus. Die Arachidonsäure ist eine körpereigene Fettsäure, die aus 20 Kohlenstoffatomen besteht. Es erfolgt durch das Enzym ein Ringschluss zwischen dem achten und dem zwölften Kohlenstoffatom. Es existieren von dem Enzym COX mehrere Isoenzyme, von denen alle mehr oder weniger

stark vom Aspirin gehemmt werden. Sicher ist jedoch, dass das Enzym COX1 10 bis 100 mal stärker durch das Aspirin gehemmt wird als COX2. Aspirin wird aufgrund dieser Wirkung als Koagulationsmittel bei Herzpatienten seit Jahren eingesetzt. Da den Thrombozyten der Zellkern fehlt, sind sie nicht in der Lage Enzyme nachzubilden. Aufgrund dieser Eigenschaft ist die gerinnungshemmende Wirkung irreversibel und hält über die gesamte Lebensdauer der Thrombozyten an (etwa 10 Tage).

Das erklärt die Wirkung des Aspirin und auch einige seiner Nebenwirkungen. *Gillian M. Borthwick et al.* von der Universität Newcastle, haben entdeckt, dass Aspirin auch gegen Krebs wirksam ist. So hat Aspirin auch Einfluss auf das Signalmolekül NFκB. Dieses bewirkt die Bildung neuer Blutgefäße. In hohen Dosen kann Aspirin dann die Entstehung einer Blutversorgung für einen Tumor verhindern. Dadurch wird dieser unzureichend mit Nährstoffen versorgt und stirbt ab<sup>[24]</sup>.

Einen hohen Einfluss auf die Wirksamkeit von Aspirin hat die sogenannte Bioverfügbarkeit<sup>2</sup>. Sie liegt bei Aspirin bei etwa 70%. Aspirin wird sehr schnell im Körper abgebaut. Die Plasmahalbwertszeit des Aspirin beträgt etwa 20 Minuten. Als Hauptmetabolit von Aspirin ist die Salicylsäure zu nennen. Die Salicylsäure hat hingegen eine Halbwertszeit von mehreren Stunden. Der schnelle Wirkungseintritt von etwa 20 Minuten und die vergleichsweise lange Wirkung von etwa 6 Stunden ab der Einnahme sind auf zwei Wirkungsweisen zurückzuführen. Die schnelle Linderung der Schmerzen geht auf die Resorption des Aspirin und den oben dargestellten Wirkmechanismus zurück. Da, wie bereits genannt, Salicylsäure als Metabolit entsteht, die ebenfalls schmerzlindernd ist und eine längere Halbwertszeit hat, hält die schmerzlindernde Wirkung ca. 6 Stunden an.

---

<sup>2</sup> Als Bioverfügbarkeit bezeichnet man eine pharmakologische Messgröße, die angibt wie hoch der Anteil eines Wirkstoffes im systemischen Kreislauf ist. So kann man aus der Bioverfügbarkeit herleiten, wie schnell ein Wirkstoff am Wirkort zur Verfügung steht. Die maximale Bioverfügbarkeit wird durch intravenöse Gabe des Wirkstoffes erreicht. Sie beträgt hier 100%. Bei der Gabe als Tabletten oder Saft ist die Bioverfügbarkeit geringer, da bereits vor der Resorption Metaboliten entstehen und oft der Wirkstoff auch nicht vollständig resorbiert wird.

## 6 Der kristalline Zustand

Der Begriff *kristallin* stammt vom griechischen Wort κρύσταλλος (*krýstallos*) also Eis ab.

Atome oder Moleküle liegen in Feststoffen entweder amorph, oder kristallin vor. Per Definition liegen im kristallinen Zustand Atome, Ionen oder Moleküle in einem dreidimensionalen, sich periodisch wiederholend angeordnetem Kristallgitter vor. Dieses Kristallgitter baut die sogenannten Kristallstrukturen auf. Es existiert neben einer Nahordnung zwischen den Teilchen, die konstante Abstände zu den nächsten Nachbarteilchen aufweisen, auch eine sogenannte Fernordnung. Diese ist die periodische Wiederholung der Elementarzelle <sup>[25]</sup>.

So sind die physikalischen Eigenschaften einer kristallinen Substanz in der Regel, die Ausnahme bilden kubische Systeme, in die verschiedenen Raumrichtungen ungleich ausgeprägt. Demzufolge ist die Mehrheit der kristallinen Substanzen homogen und anisotrop. Reine kristalline Substanzen haben üblicherweise, im Gegensatz zu amorphen Substanzen, einen definierten Schmelzpunkt, sofern sie sich nicht vorher zersetzen oder durch Phasenübergänge verändert werden.

### 6.1 Der amorphe Zustand

Der Begriff „*amorph*“ kommt ebenfalls aus dem Griechischen und bedeutet *gestaltlos*. Der amorphe Festkörper wird oft als Gegensatz zum kristallinen Zustand der Materie beschrieben. In amorphen Substanzen sind die Bestandteile (weitgehend) regellos und eher statistisch zueinander verteilt. Es besteht zwar die Möglichkeit von kleinen „kristallinen“ Bereichen, aber insgesamt ist diese Modifikation in der Regel isotrop. Die bekanntesten

Vertreter dieser Gruppe sind Gläser, dazu gehört die amorphe Form des Siliciumdioxids, im Gegensatz zur kristallinen Form Quarz. Amorphe Substanzen haben keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern lediglich einen Erweichungsbereich und können auch als Flüssigkeiten von extrem hoher Viskosität bezeichnet werden <sup>[26,27]</sup>.

Dem gegenüberzustellen ist der Begriff „röntgenamorph“. Da Kristalle Röntgenstrahlung auf eine charakteristische Art und Weise beugen, kann diese Eigenschaft zur Substanzidentifizierung und zur Strukturaufklärung benutzt werden. Bei der Pulverdiffraktometrie wird dabei ein Pulver aus regellos zueinander liegenden Kristalliten mit monochromatischem Röntgenlicht bestrahlt, und das Beugungsbild winkelabhängig aufgezeichnet. Die Breite der so erhaltenen Signale ist unter anderem von der Kristallitgröße im pulverförmigen Präparat abhängig und wird größer bei kleinen Kristalliten. Wenn die Größe der kohärent streuenden Gitterbereiche deutlich unter 0,1 µm sinkt, können keine scharfen Signale mehr beobachtet werden<sup>[28]</sup>. Die Probe zeigt dann die gleichen Eigenschaften wie amorphes, glasartiges Material und ist mit Beugungsexperimenten allein auch nicht mehr davon zu unterscheiden.

## 6.2 Polymorphie

Polymorphie (v.griech. *polys* = viel und *morphe* = Gestalt Polymorphie = Vielgestaltigkeit.) ist ein in der Chemie schon lange bekanntes Phänomen<sup>[29]</sup>.

1821 führte *Mitscherlich*(\*1836-†1918) den Begriff des Dimorphismus ein, der später zur Polymorphie geändert wurde. Er fand heraus, dass kristalline Substanzen durchaus in zwei oder mehr verschiedenen kristallinen Formen vorliegen können.

Die Definition des Begriffs Polymorphie befindet sich auch heute noch immer im Fluss und wird teilweise sehr kontrovers diskutiert. Die im Folgenden vorgestellten wichtigsten Varianten stellen nur eine Momentaufnahme der derzeitigen Situation dar<sup>[30,31]</sup>. So fasst z.B. die *FDA*<sup>3</sup> den Begriff des Polymorphismus so weit, dass auch Hydrate, Solvate und amorphe Anteile eines Feststoffes als Polymorphe geführt werden (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.1., Mehrkomponentensysteme).

1965 wurde der Begriff von *McCone* präzisiert<sup>[18]</sup>. Er postulierte, dass ein Polymorph als eine feste Phase einer gegebenen Verbindung zu sehen ist und deren Möglichkeit in mindestens zwei unterschiedliche Anordnungen der Moleküle, im festen Zustand kristallisieren zu können.

Diese Definition des Polymorphismus wurde 1983 von *A. Burger* erweitert<sup>[33,34]</sup>. Er fügte die Einschränkung hinzu, dass der Festkörper aus derselben Molekülart bestehen muss.

In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff der Polymorphie von *Boese* verwendet, die besagt: *„Zwei Feststoffe einer Verbindung sind zueinander polymorph, wenn sie eine identische chemische Zusammensetzung mit gleicher Konnektivität der Atome und identischer Stöchiometrie besitzen, aber unterschiedliche Umgebungen im Kristallgitter in Bezug auf die Symmetriebeziehungen und translatorischen Verschiebungen aufweisen.“*

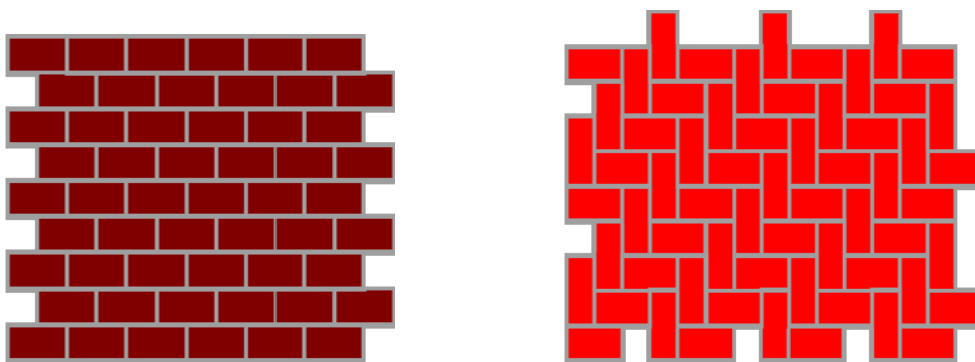


Abbildung 7: Steinwand zur Verdeutlichung der Polymorphie; links als polymorphe Form I, rechts als Form II.

---

<sup>3</sup> Die Aufgabe der *FDA* ist der Schutz der öffentlichen Gesundheit in den vereinigten Staaten. So wacht die *FDA* über die Sicherheit und Wirksamkeit aller in den USA zugelassenen Arzneimittel.

Bei den in Abbildung 7 dargestellten Wänden stehen die einzelnen Steine für identische chemische Moleküle. Durch die unterschiedliche Anordnung der Steine zueinander entstehen hier zwei verschiedene Polymorphe bzw. allotrope Formen.

Allotropie von griech.: allo- αλλος = *ein anderer* und trope = *Umwandlung*

Demnach also: *Umwandlung in etwas anderes*.

In Zusammenhang mit dem Polymorphismus wird immer wieder das Wort Allotropie gebraucht. Den Begriff der Allotropie brachte der schwedische Chemiker *Berzelius* (\*1779, †1848 ) im Jahre 1844 hervor<sup>[35]</sup>.

Er beschrieb damit die Fähigkeit einiger Elemente, in verschiedenen Modifikationen vorzukommen<sup>4</sup>. Diese Eigenschaft ist auch nicht, wie bei den Polymorphen etwa, an den festen Aggregatzustand gebunden. Genau wie bei Polymorphen unterscheiden sich die allotropen Modifikationen sowohl in ihren chemischen, wie auch physikalischen Eigenschaften voneinander<sup>[37]</sup>.

Demnach spricht man bei Verbindungen von Polymorphen, wo hingegen bei reinen Elementen von „allotropen Modifikationen“ die Rede ist.

Es wird auch bei der Allotropie diskutiert, ob es nicht sinnvoller ist den Begriff des Allotrops zugunsten des Polymorphs zu ersetzen. Bis jetzt konnte man sich hierzu aber noch nicht durchringen<sup>[38]</sup>. Ein sehr bekanntes Beispiel, wenn nicht gar das bekannteste, für die Allotropie ist das Element Kohlenstoff. So kommt es in mehreren verschiedenen allotropen Formen vor. Genauer gesagt kommt Kohlenstoff als Graphit, als Diamant oder als Fulleren vor. Alle drei allotropen Formen weisen jedoch völlig verschiedene physikochemische Eigenschaften auf.

Im Graphit liegen die Kohlenstoffatome  $sp^2$ -hybridisiert vor und bilden  $\sigma$ -Bindungen zu den drei Nachbaratomen aus. Das vierte Elektron des Kohlenstoffs ist an einer  $\pi$ -Bindung beteiligt und ist somit für die elektrische

---

<sup>4</sup> So ist bis jetzt bekannt, dass ca. 40% aller bekannten Elemente in mindestens zwei allotropen Formen existieren.

Leitfähigkeit des Graphits verantwortlich. Deswegen zählt Graphit zu den Halbleitern. Graphit liegt in einer Schichtstruktur aus kondensierten  $C_6$ -Ringen vor. Die Kantenlänge beträgt  $1.461 \text{ \AA}$ . Die Schichten sind jeweils um  $2.46 \text{ \AA}$  verschoben. Demnach kommt es über und unter der Mitte eines Sechsecks, sowie unter und über jedem zweiten Kohlenstoffatom, zu einer Überlappung zwischen der unteren und der oberen Ebene. Dieses Muster wird aneinandergereiht. Auf diese Weise bildet sich die Schichtstruktur des Graphits aus. Die sehr schwachen Wechselwirkungen zwischen den Schichten sorgen dafür, dass Graphit als Schmiermittel breite Anwendung findet.

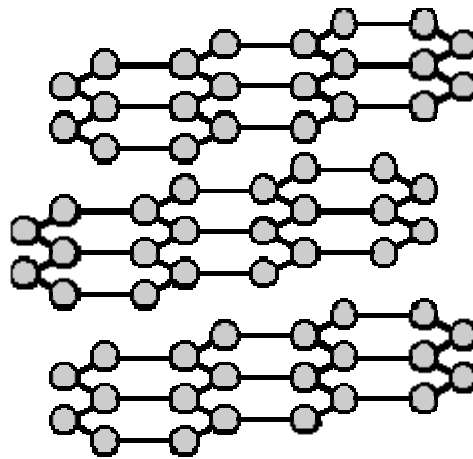


Abbildung 8: Graphitgitter<sup>[41]</sup>

Im Diamant hingegen sind die Kohlenstoffatome nicht  $sp^2$ -, sondern  $sp^3$ -hybridisiert. Der Abstand der weiteren Kohlenstoffatome, die tetraedisch angeordnet sind, beträgt  $1.544 \text{ \AA}$ . Dieses dreidimensionale Netzwerk ist für die außerordentliche Härte des Diamants verantwortlich.

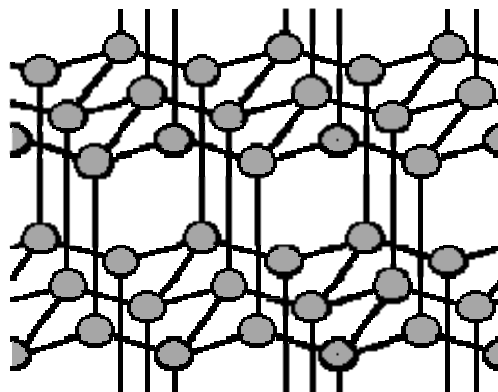


Abbildung 9: Diamantgitter<sup>[41]</sup>

Die dritte Modifikation des Kohlenstoffs, die Fullerene, wurde erst 1985 durch *Curl*, *Smalley* und *Kroto* entdeckt. Fullerene sind Polyeder aus mehr als  $n = \text{dreifach koordinierten Kohlenstoffatomen}$ , wobei  $n = 20$  ist.

Die Kohlenstoffatome im Fulleren-Molekül sind im Gegensatz zu den Kohlenstoffatomen im Graphit oder Diamant  $sp^m$ -hybridisiert, wobei  $m = 2$  oder  $3$  ist. Die freien Valenzelektronen des Kohlenstoffs bilden ein auf eine Käfigstruktur verteiltes  $\pi$ -Elektronensystem, das je nach Ladung und Anzahl der Kohlenstoffatome verschieden lokalisiert ist. Die Lokalisation ist auch für das chemische Verhalten der Fullerene verantwortlich.

Fullerene bestehen aus zwölf Fünfecken und  $(n)$ -Sechsecken. Die Anzahl zwölf ergibt sich aus der Euler'schen Regel, welche besagt, dass ein aus Fünf- und beliebig vielen Sechsecken gebildeter Körper genau zwölf Fünfecke besitzen muss, um ein in sich geschlossenes System zu sein.

Demnach ist das kleinste mögliche Fulleren der Dodekaeder mit 20 Kohlenstoffatomen. In der Realität aber ist das  $C_{60}$ -Molekül das kleinste existierende Fulleren. Als Beispiel soll das wohl bekannteste Fulleren aufgeführt werden, das  *$C_{60}$ -Buckminsterfulleren*. Es ist benannt nach dem amerikanischen Architekten *Richard Buckminster Fuller* (\*1895 †1984), der den amerikanischen Pavillon zur Expo 1967 nur aus 5- und 6-Ecken konstruierte.

Bei der Polymorphie im Gegensatz zur Allotropie handelt es sich nicht um unterschiedliche Anordnungen derselben Moleküle/Atome, vielmehr unterscheiden sich hier die Anordnungen von Molekülen/Atomen in einem Kristallgitter.

Hierzu ein Beispiel:

#### Polymorphie am Beispiel des Benzamids<sup>[40]</sup>

*Justus von Liebig* (\*1803 †1873) und *Friederich Wöhler* (\*1800 †1882) entdeckten im Jahre 1832 bei der Umkristallisation von Benzamid aus



Wasser, dass Benzamid in zwei unterschiedlichen Kristallmorphologien<sup>5</sup> auskristallisierte. Die eine kristallisierte in Nadeln aus, wohingegen die andere Form in kleinen Quadern ausfiel. Die beiden Forscher hielten Ihre Entdeckung für eine Kuriosität und gingen dem Phänomen nicht weiter auf den Grund. Viele Jahre später wurde das Rätsel des Benzamids gelöst.

Die Nadeln bestanden aus der polymorphen Form III des Benzamids, die Quader aus der Form I. Die Form III wandelt sich im Laufe der Zeit in die Form I um. Im Jahre 2005 wurde dann auch noch die Form II des Benzamids gefunden, die ebenfalls in kleinen Nadeln kristallisiert.

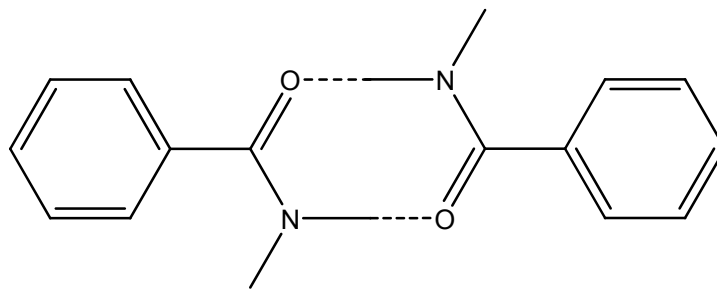


Abbildung 10: Strukturformel von Benzamid

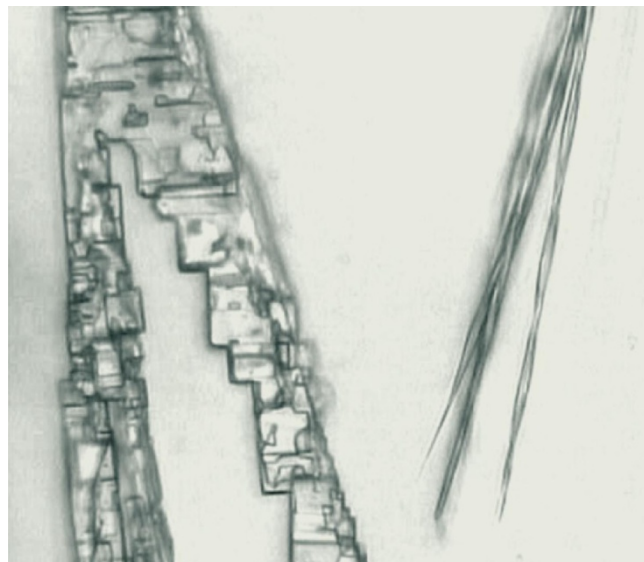


Abbildung 11: Aufnahme von Benzamid Form III (Quader) und Benzamid Form I (Nadeln)<sup>[40]</sup>

<sup>5</sup> Die unterschiedliche Morphologie muss nicht notwendigerweise mit unterschiedlichen Anordnungen der Moleküle im Gitter zusammenhängen. Vielmehr kann durch unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten, beispielsweise in verschiedenen Lösungsmitteln, ein anderes Flächenwachstum hervorgerufen werden, was dann andere äußere Morphologien verursacht.

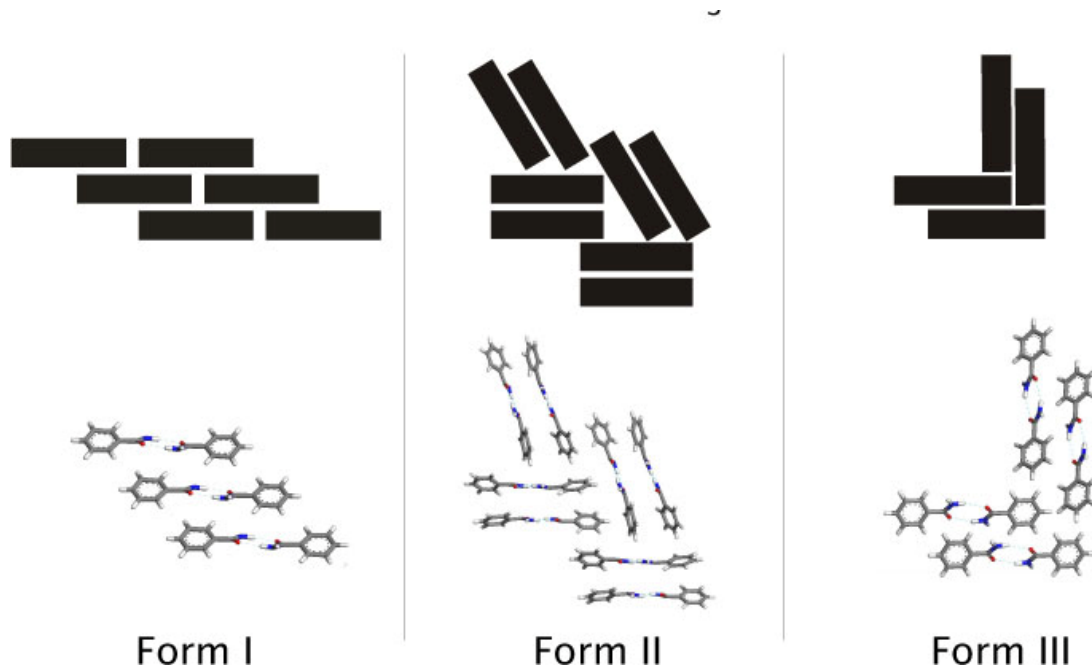


Abbildung 12: Gegenüberstellung der verschiedenen Polymorphe des Benzamids <sup>[40]</sup>

Die Abbildung 12 gibt die Anordnung der Benzamidmoleküle im Kristallgitter wieder. Wie zu erkennen ist, existieren bis zum heutigen Tage drei unterschiedliche Polymorphe des Benzamids, was jedoch nur bedeutet, dass noch keine weiteren Polymorphe des Benzamids gefunden wurden.

Die Umwandlung und die Entstehung einer Polymorphen (oder allotropen für Elemente) Substanz wird von vielen thermodynamischen und kinetischen Faktoren gesteuert <sup>[41]</sup>. Die thermodynamisch stabilste Form ist durch die niedrigste freie Energie charakterisiert <sup>[42]</sup>. Bei Polymorphen kann es viele Kristallstrukturen ähnlicher Gitterenergie geben. Für die Kristallisation ist letztlich nicht nur die Stärke und die Richtung der intermolekularen Wechselwirkungen von Bedeutung, sondern auch die Dynamik der Kristallisationsvorgänge, die durch viele Faktoren beeinflusst wird.

Kristallisiert z.B. ein thermodynamisch weniger stabiles Produkt schneller aus einer Lösung aus als die eigentlich thermodynamisch stabile Modifikation, so handelt es sich um ein kinetisch stabiles Produkt, die sogenannte metastabile Modifikation. Wandelt sich dieses Produkt letztlich doch noch in

die stabile Phase um, so spricht man von einem thermodynamisch stabilen Produkt.

Diese Vorgänge lassen sich exemplarisch an den verschiedenen Modifikationen des Kohlenstoffs verdeutlichen.

Unter Standardbedingungen ist Graphit die stabilere Kohlenstoffmodifikation. Diamanten erhält man nur unter extremen Drücken und bei sehr hoher Temperatur. Wie nun aus Abbildung 13 ersichtlich, ist Diamant nicht die thermodynamisch stabilere Modifikation. Trotzdem wandelt sich ein Diamant nicht in Graphit um. Daher ist ein Diamant unter Normalbedingungen metastabil. Diese Stabilität ist in der hohen Aktivierungsenergie begründet, die eine Umwandlung bei Normalbedingungen entgegen der Intention verhindert.

Sind hingegen zwei Modifikationen durch Temperatur- oder Druckänderungen wechselseitig ineinander umwandelbar, so spricht man von *Enantiotropie*.

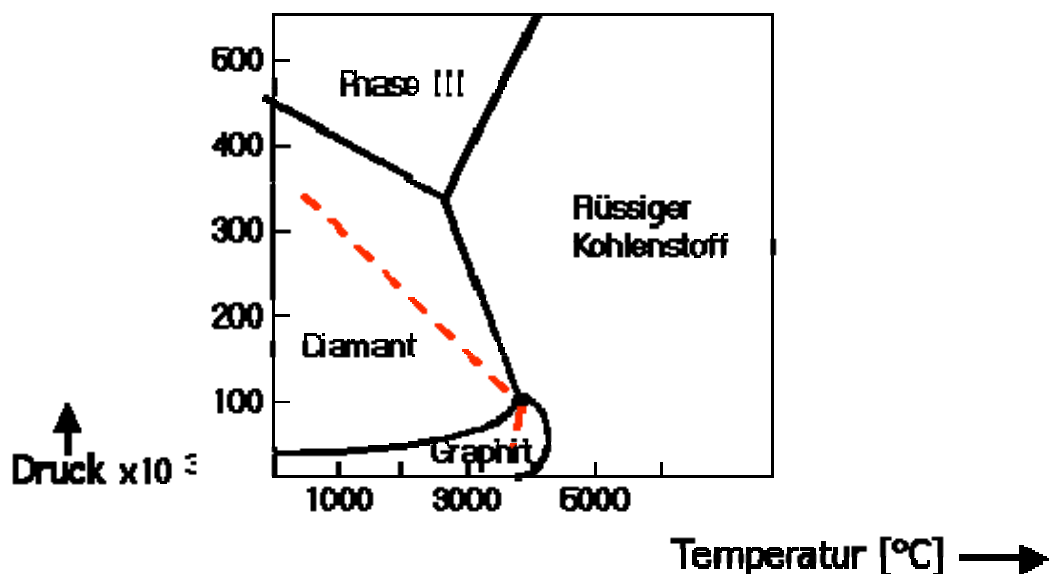


Abbildung 13: Phasendiagramm Kohlenstoff

Nahezu 80% aller pharmazeutischen Wirkstoffe besitzen mindestens zwei polymorphe Formen. Im eng umkämpften Markt der pharmazeutischen Wirkstoffe (API) sind Polymorphe dann patentierbar, wenn die Darstellung

nicht offenkundig ist, sie neu ist und weiterhin Vorteile gegenüber den bislang verwendeten besitzen. Diese Vorteile brauchen nur in einer Eigenschaft zu liegen, z.B. eine bessere Löslichkeit, Bioverfügbarkeit, Tablettierbarkeit, hygroskopische Vorteile, Lagerstabilität und vieles mehr.

### 6.2.1 Mehrkomponentensysteme

Der Bereich der Mehrkomponentenkristalle ist geprägt von verschiedenen Begriffen mit zum Teil überschneidenden Bedeutungen.

In den letzten Jahren ist dem Bereich für Mehrkomponentenkristalle eine immer größere Bedeutung zugekommen. Gerade die pharmazeutische Industrie hat ein sehr großes Interesse an diesen Verbindungen und es ist anzunehmen, dass in den nächsten Jahren die Bedeutung weiter zunehmen wird.

Unter der Bezeichnung Mehrkomponentensysteme werden Solvate, Hydrate, d.h. sogenannte Pseudopolymorphe, Co-Kristalle, Molekulare Komplexe sowie Clathrate zusammengefasst. In der Fachliteratur wird seit Jahren die Terminologie der Mehrkomponentensysteme zum Teil kontrovers diskutiert<sup>[43,44,45]</sup>.

Solvate wurden auch früher von *McCrone* auch als Pseudopolymorphe bezeichnet. Die Bezeichnung Pseudopolymorphe hat sich aber teilweise schon als *terminus technicus* in weiten Bereichen etabliert<sup>[45]</sup>. Deshalb wird auch in der Zukunft der Begriff des Solvats und des Pseudopolymorphs parallel Verwendung finden.

Unter einem Solvat versteht man, wenn eine Verbindung, welche normalerweise einen Feststoff bildet im Kristall mit Solvensmolekülen<sup>6</sup> assoziiert wird<sup>[46]</sup>. Aus Feststoffmolekülen und Solvensmolekülen kann dabei eine neue Gitterstruktur entstehen. Des Weiteren kann es vorkommen, dass

Solvensmoleküle in Hohlräumen von Feststoffen eingeschlossen werden. Solvate haben mitunter völlig andere physikochemische Eigenschaften als die zugrunde liegenden Feststoffe. Dass die Ausgangssubstanz und das entstandene Solvat zueinander nicht notwendigerweise polymorph sind, wird deutlich, wenn man sich vor Augen führt, dass die Kristallstrukturen nicht durch Festphasenumwandlungen ineinander überführt werden können. Für den Fall, dass es sich bei dem Solvens um Wasser handelt, spricht man nicht von einem Solvat, sondern von einem Hydrat.

Sind Solvat und der zugrunde liegende Feststoff isomorph zueinander, so handelt es sich zumeist um ein nicht-stöchiometrisches Solvat. In diesem Fall sind die Solvensmoleküleinheiten in Hohlräumen eingeschlossen, sie müssen diese aber nicht komplett füllen. Die Solvensmoleküle können zumeist durch Erhitzen oder evaporieren teilweise oder ganz entfernt werden. Dies ist bei stöchiometrischen Solvaten, die im festen, molekularen Verhältnis stehend selten der Fall, d.h. das Kristallgitter bricht zusammen, wenn das Solvent entfernt wird.

Co-Kristalle, oder auch in im Bereich des *crystal engineering* als „Molekularer Komplex“ bezeichnet, sind wiederum zwei synonyme Begriffe füreinander. Solvate und Co-Kristalle hingegen sind sich von ihren Definitionen her sehr ähnlich.

Zaworotko definiert Co-Kristalle folgendermaßen<sup>[47]</sup>:

*Cokristalle bestehen aus einem Zielmolekül oder Ion, und einem neutralen molekularen Cokristallbildner. Diese beiden Komponenten liegen in einem stöchiometrischen Verhältnis zueinander vor. Bei Raumtemperatur und Normaldruck sind sie in Reinform fest.*

---

<sup>6</sup> Unter einem Solvens ist hier ist Lösungsmittel im klassischen Sinn zu verstehen. Im Gegensatz zu einem Co-Kristallbildner ist das Lösungsmittel jedoch flüssig.

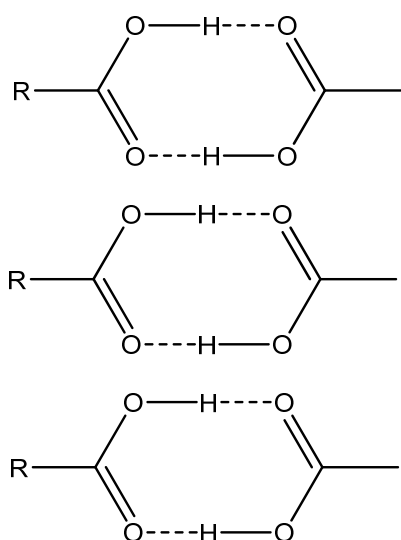
*Aakeröy* bediente sich einer willkürlichen, aber einfachen Unterscheidung zwischen Co-Kristall und Solvat. Handelt es sich seiner Meinung nach bei beiden Molekülen in Reinform um Feststoffe, so liegt ein Co-Kristall vor. Liegt hingegen in Reinform einer als feste Form und einer als flüssige Form vor, so soll es sich um ein Solvat handeln<sup>[48]</sup>.

Die treibenden Kräfte für die Bildung von Co-Kristallen sind die intermolekularen Wechselwirkungen der beteiligten Moleküle. Die meisten Co-Kristalle basieren auf der Bildung supramolekularer Einheiten, die Synthone genannt werden. Der Begriff des Synthons in diesem Zusammenhang stammt von *Desiraju*, der ihn der theoretischen organischen Synthese entliehen hat. Laut *Desiraju* hat das von ihm begründete Gebiet des *crystal engineering* sehr enge Verwandtschaft zur organischen Synthese<sup>[49,50]</sup>.

So gibt es zwei verschiedene Arten von Synthonen. Den sogenannten supramolekularen Homosynthonen, bei denen eine funktionelle Gruppe mit sich selber koordiniert ist.

Bei einem supramolekularen Heterosynthon koordiniert hingegen die funktionelle Gruppe mit einer anderen, ergänzenden (komplementären) funktionellen Gruppe. Weiterhin entstehen je nach Zusammenlagerung die Motive der Dimere, bei der eine paarweise Anordnung der Moleküle zu beobachten ist, und Katamere, bei denen eine kettenweise Anordnung der Moleküle vorliegt. Das Muster der Dimere wird sehr häufig gefunden, meist sind sie zentrosymmetrisch, was man oft bei Carbonsäuren findet. Das Motiv des Katamers hingegen ist zum Beispiel bei der Ameisensäure sowie einigen, wenigen Carbonsäuren zu finden.

I



II

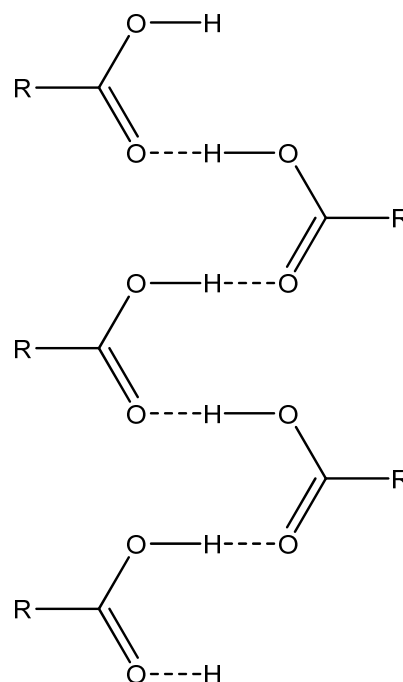


Abbildung 14: I Dimer-Motiv, II Katamer-Motiv

Die dritte und letzte Gruppe der Mehrkomponentensysteme stellen die Salze dar. Die klassische Definition eines Salzes besagt, dass eine ionische Wechselwirkung zwischen den beteiligten Komponenten vorliegt. Bei organischen Verbindungen ist beides möglich, ein Salz oder ein Co-Kristall.

Will man abschätzen, ob bei einem Säure-Base Paar das Proton von der Säure zur Base übergeht, kann man die Differenz der  $pK_s$ -Werte als Kriterium verwenden<sup>[58]</sup>.

$$\Delta pK_s = pK_s(\text{Base}) - pK_s(\text{Säure})$$

So kann man bei einer Differenz  $>3$  davon ausgehen, dass in einem Kristall ein Salz vorliegt. Bei einer Differenz  $<0$  soll sich ein Co-Kristall bilden.

Diese Abschätzung ist recht umstritten, denn die  $pK_s$ -Werte beziehen sich auf wässrige Lösungen und hier wird der Übergang eines Protons im

Feststoff betrachtet. Dieses Argument wird nur dann zweifelsfrei entkräftet, wenn die Kristallbildung aus wässriger Lösung vollzogen wird.



## 6.2.2 Löslichkeit und Löslichkeitskinetik

### *Löslichkeit*

Die Löslichkeit einer Verbindung ist direkt proportional zu ihrer Freien Energie  $G^7$ . Dadurch sind Aufnahmen von Löslichkeitskurven der beste Weg die relativen freien Energien von polymorphen Modifikationen zu bestimmen. Der Löslichkeitsunterschied von zwei Polymorphen ist ein direktes Maß für  $\Delta G$ . Die absolute Löslichkeit der Verbindungen ist lösungsmittelabhängig. Jedoch die relative Löslichkeit der verschiedenen Modifikationen ist wiederum unabhängig vom Lösungsmittel. Gemäß den Gesetzen der Thermodynamik kann man nur zwei Modifikationen gleichzeitig erhalten, wenn man sich am thermodynamischen Übergangspunkt befindet.

Es ist jedoch eher unwahrscheinlich diese Bedingung beim experimentellen Kristallisieren genau zu treffen. Kinetische Faktoren sind für Kristallisationsprozesse wie oben erwähnt relevant und somit müssen auch löslichkeitskinetische Aspekte diskutiert werden.

Übergänge zu einem thermodynamisch stabilen Feststoff sind auf zwei Arten möglich. Befinden sich Kristalle in einem Lösungsmittel, so lösen sie sich im Zuge dynamischer Gleichgewichtsprozesse, auf und kristallisieren erneut<sup>[18,51]</sup>. Dieser Prozess führt immer zum thermodynamisch stabileren Produkt. Diese Versuche werden als „Slurry-Versuche“ bezeichnet. Wurden jedoch Kristalle aus der Schmelze oder Dampfphase gebildet oder anders vom Lösungsmittel getrennt, so sind auch später noch im Festkörper fest-fest-Übergänge möglich<sup>[52]</sup>.

---

<sup>7</sup> Die freie Energie, oder auch *Gibssche* freie Energie genannt ist eine wichtige Größe in der Thermodynamik. Bei chemischen Reaktionen gilt:  $\Delta G < 0$  = exotherme Reaktion,  $\Delta G > 0$  endotherme Reaktion.

Im Gegensatz zur thermodynamischen Betrachtung, bei der graphisch die Temperatur gegen die Energie aufgetragen wird, betrachtet man bei der Löslichkeitskinetik die Energie in Abhängigkeit vom Reaktionsverlauf, also in Abhängigkeit von der Zeit. Auch hier ist ein Energiediagramm sinnvoll, bei dem die Abzisse der Reaktionskoordinate ( $\rho$ ) entspricht.

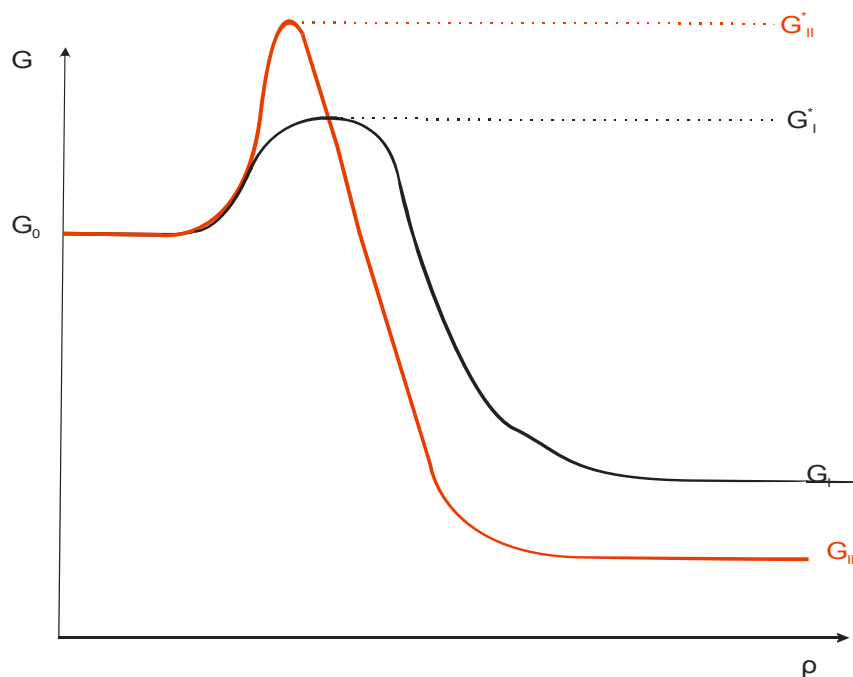


Abbildung 15: Auftragung der molaren Freien Energie  $G$  gegen die Reaktionskoordinate  $\rho$   
Modifikation I schwarz und Modifikation II rot gezeichnet.

In dieser Abbildung entspricht  $G_0$  der molaren Freien Energie eines gelösten Stoffes in einer übersättigten Lösung.  $G_I^*$  und  $G_{II}^*$  stellen hierbei die Aktivierungsenergien dar. Durch Kristallisation kann dieser Stoff in zwei kristalline polymorphe Formen überführt werden. Modifikation II sei in diesem Beispiel thermodynamisch stabiler ( $G_I > G_{II}$ ). Modifikation I ist hier das kinetisch kontrollierte Polymorph. Wie bei chemischen Reaktionen muss auch hier eine Aktivierungsenergie überwunden werden, die wiederum umgekehrt proportional zur Bildungsgeschwindigkeit ist. Bei chemischen

Reaktionen benötigt man zum Reaktionsstart einen bi- oder trimolekularen Komplex oder es liegt eine Reaktion 1. Ordnung (z.B. Zerfallsreaktionen, Umlagerungen) vor. Die Kristallisation hingegen benötigt zur Keimbildung sich selbst anordnende Moleküle, die eine definierte Packungsanordnung erreichen und eine neue separate feste Phase bilden. Hierbei ist besonders im Stadium nach der Keimbildung die Phasengrenze ein Problem bei der Kristallisation, da eine nunmehr erhöhte freie Energie benötigt wird. Diese muss durch die Freie Energie aufgebracht werden, die das System bei der Kristallisation wiederum abgibt. Die Höhe der Aktivierungsbarrieren hängt somit von der Größe, bzw. dem Verhältnis Oberfläche/Volumen des Kristallisationskeimes ab. Dieser Zusammenhang wurde 1939 von *Volmer* erkannt, der eine bis heute gültige kinetische Theorie für die Keimbildung aus homogener Lösung entwickelte.<sup>[53]</sup> Ein wichtiger Faktor dieser Theorie ist die kritische Größe eines Keimaggregats, wenn es durch Anlagerung weiterer Moleküle stabilisiert werden soll. Diese kritische Größe ist umso geringer, je höher die Übersättigung ist. Die Wahrscheinlichkeit eine bestimmte Modifikation zu erhalten, ist abhängig von der Freien Energie (G) und der Geschwindigkeit R des kinetischen Prozesses. Bei gleicher Keimbildungsgeschwindigkeit würde die Wahrscheinlichkeit für die Bildung einer bestimmten Modifikation lediglich von den relativen Freien Energien der möglichen Kristallstrukturen abhängen. Diese Keimbildungsgeschwindigkeit (J) ist jedoch von vielen Faktoren abhängig. Es spielen die Freie Energie im Volumen und an der Oberfläche ( $\gamma$ ), die Temperatur (T), der Übersättigungsgrad ( $\sigma$ ) sowie die Löslichkeit (im Strukturfaktor  $A_n$  enthalten) eine Rolle. Sämtliche Eigenschaften geben das Gleichgewicht zwischen der Freien Energie im Inneren und an der Oberfläche während der Keimbildung wieder. Jedoch unterscheiden sie sich stark von Substanz zu Substanz.

$$J = A_n e^{\left( \frac{-16\chi^3 v^2}{3\kappa^3 T^3 \sigma^3} \right)}$$

Diese Gleichung verdeutlicht die komplizierten Zusammenhänge zwischen Kinetik und Thermodynamik im Rahmen der Kristallisation. Wie von *Ostwald* 1897 erkannt und in seiner Stufenregel zusammengefasst, können mehrere Modifikationen entstehen.<sup>[54,55]</sup>

So kann man z.B. aus einer Kaliumnitratlösung rhombische Kristalle, die so genannte  $\beta$ -Modifikation isolieren. Verbleiben diese Kristalle längere Zeit in Lösung, so wandeln sie sich in die stabilere  $\alpha$ -Modifikation durch Lösen und Rekristallisation um; Es sind viele Beispiele wie dieses bekannt, bei dem zuerst eine metastabile Form entsteht, die sich mit der Zeit in eine stabilere umwandelt. *Ostwald* vertrat die Ansicht, dass der metastabile Zustand nicht sofort durch den stabilsten Zustand, der unter diesen Bedingungen möglich ist, ersetzt wird. Er nahm vielmehr an, dass nur der nächstliegende metastabile Zustand eingenommen wird, der keinen Verlust der Freien Energie mit sich bringt. Der Versuch *Ostwald's* Regel kinetisch zu deuten, wurde von *Becker* und *Doering*, *Stranski* und *Totomanov* sowie *Davey* unternommen.<sup>[56]</sup> Es zeigten sich hierbei allerdings Hinweise, dass die Situation deutlich komplizierter ist, als es von *Ostwald* angenommen wurde.

### **6.3 Veröffentlichte Kristallstrukturen des Aspirins und dessen Cokristalle**

Die bis zum Jahre 2005 in der *CSD* veröffentlichten Kristallstrukturen des Aspirins zeigen alle die typische Kristallstruktur der Form I. Neben den hier vorgestellten Kristallstrukturen des Aspirin gelang es *Boese et al.* im Jahre 2005 einen 1:1 Co-Kristall von Aspirin mit Acetamid herzustellen. Inzwischen sind zahlreiche weitere Co-Kristalle mit Aspirin bekannt.

Bis heute sind über 66 verschiedene Kristallstrukturen des Aspirin bekannt. Alle sind isomorph zu einander, auch wenn sich die äußere Morphologie unterscheidet. Dieses lässt sich beweisen, indem man aus den Einkristalldaten Pulverdiffraktogramme ableitet. Vergleicht man diese

Pulverdiffraktogramme miteinander, so wird man feststellen, dass alle übereinstimmen.

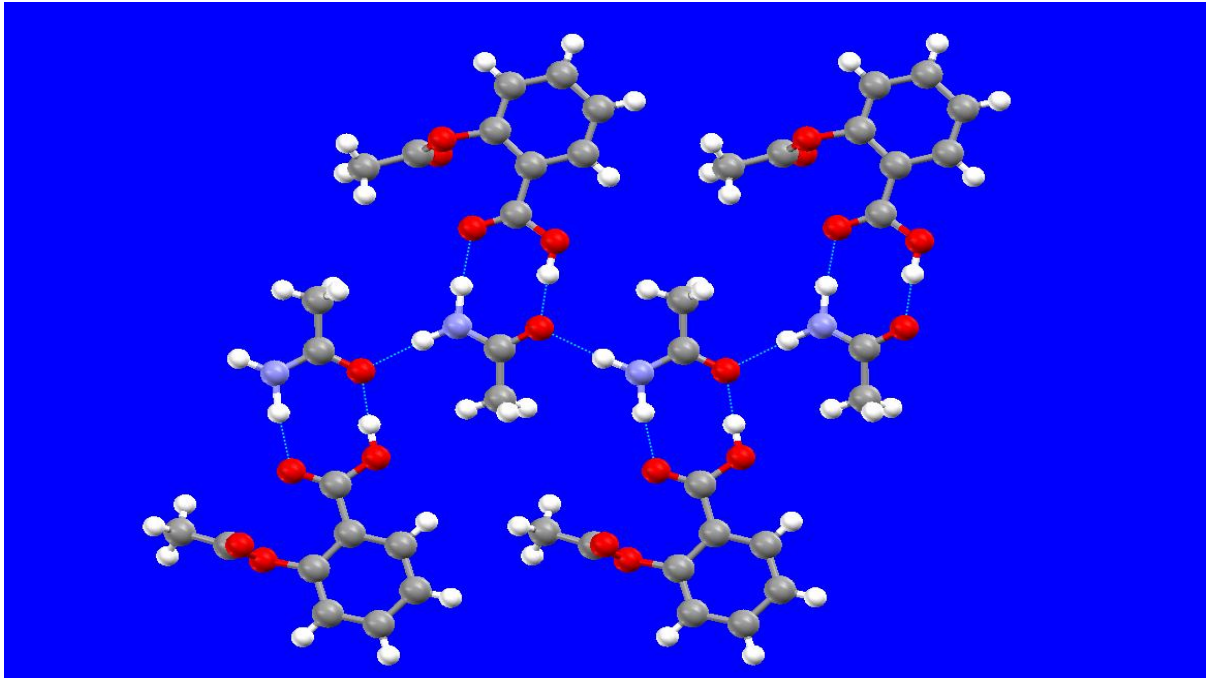


Abbildung 16: 1:1 Co-Kristall von Aspirin mit Acetamid

Um diesen 1:1 Co-Kristall zu erhalten, wurden heiß gesättigte Lösungen von Aspirin und Acetamid in Acetonitril vereinigt und langsam zum Abkühlen gebracht.

#### 6.4 Die Form II nach Zaworotko

*S.Price* veröffentlichte im Jahr 2004 eine Publikation über eine große Anzahl von theoretisch möglichen, polymorphen Modifikationen des Aspirin<sup>[19]</sup>.

*Price* beschrieb eine hypothetische Form, die erst als Form II bezeichnet werden sollte, nachdem sie experimentell nachgewiesen wurde, als instabil. Im September des Jahres 2005 veröffentlichten *Zaworotko et al.* einen Artikel, in dem von einer zweiten polymorphen Form des Aspirin die Rede war<sup>[4]</sup>. Die neue Form wurde von nun an mit Form II bezeichnet.

Dementsprechend wurde die bisher bekannte Form des Aspirin als Form I bezeichnet.

Zaworotko gab an, Aspirin Form II erhalten zu haben, indem er Aspirin in Gegenwart von Levetiracetam<sup>8</sup> oder Acetamid zur Kristallisation brachte. Als Lösungsmittel wurde heißes Acetonitril verwendet.

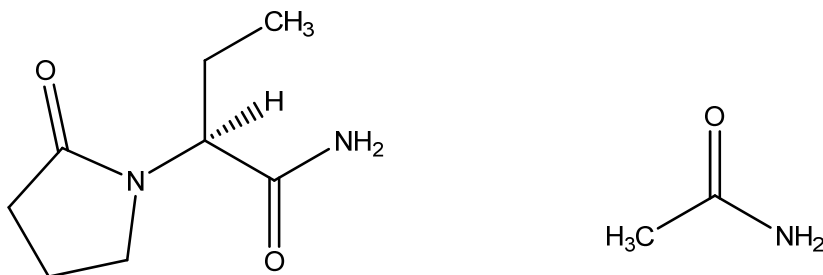


Abbildung 17: Strukturformeln von Levetiracetam links und Acetamid rechts

Die Morphologie der entstandenen Kristalle wurde von *Zaworotko et al.* als plättchenförmig beschrieben. Er charakterisierte die neue Form mit Hilfe der *IR*-Spektroskopie, der *HPLC*-Methode, dem Schmelzpunkt und einer Einkristallröntgenstrukturanalyse. Der Vergleich der Infrarotspektren und der *DSC*-Messungen der Form II gegenüber denen der bekannten Form I ist in den Abbildungen Abbildung 20 und Abbildung 21 wiedergegeben. Er gab weiterhin an, dass sich Kristalle der Form II unter Standardbedingungen in die Form I umwandelten. Die Form II lediglich bei 100 K einige Zeit stabil sein.

Weiterhin gab *Zaworotko* an, dass es deutliche Unterschiede in der Kristallstruktur der neuen Form II gegenüber der bekannten Form I gibt.

---

<sup>8</sup>Levetiracetam ist ein Arzneimittel Wirkstoff aus der Gruppe der Antiepileptika, dessen wissenschaftlich korrekte Bezeichnung (S)-2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)-butylamid lautet. Durch die endständige Aminogruppe ist es gut als Co-Kristall Partner geeignet. Vergl. Abbildung 17. Es ist im Handel unter anderem unter dem Namen Keppra<sup>®</sup> erhältlich.

Zaworotko ermittelte durch *Einkristallröntgendiffraktometrie* eine monokline Zelle,  $P2_1/c$ , mit  $a = 11,231(3) \text{ \AA}$ ,  $b = 6,491(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 11,323(6) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 111,509(9)$ ,  $V = 827,1(8) \text{ \AA}^3$ . Aus dieser Struktur wurde mit Hilfe des Programms *Mercury* ein Pulverdiffraktogramm abgeleitet.

Aus den abgeleiteten Daten ist ersichtlich, dass das Pulverdiffraktogramm der neuen Form II bis auf wenige Signale dem der bekannten Form I entspricht.. Dies ist für Polymorphe ein recht ungewöhnliches Ergebnis. In den meisten Fällen von Polymorphie unterscheiden sich die Pulverdiffraktogramme deutlicher voneinander. Siehe hierzu auch Kapitel 8.1

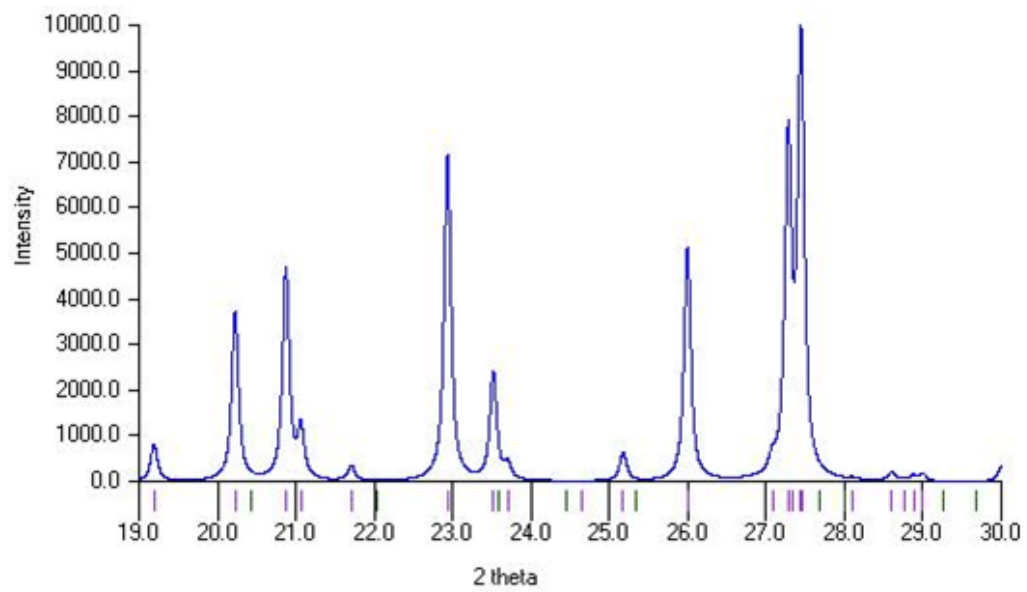


Abbildung 18: Abgeleitetes Pulverdiffraktogramm aus den Messwerten der Form II nach Zaworotko

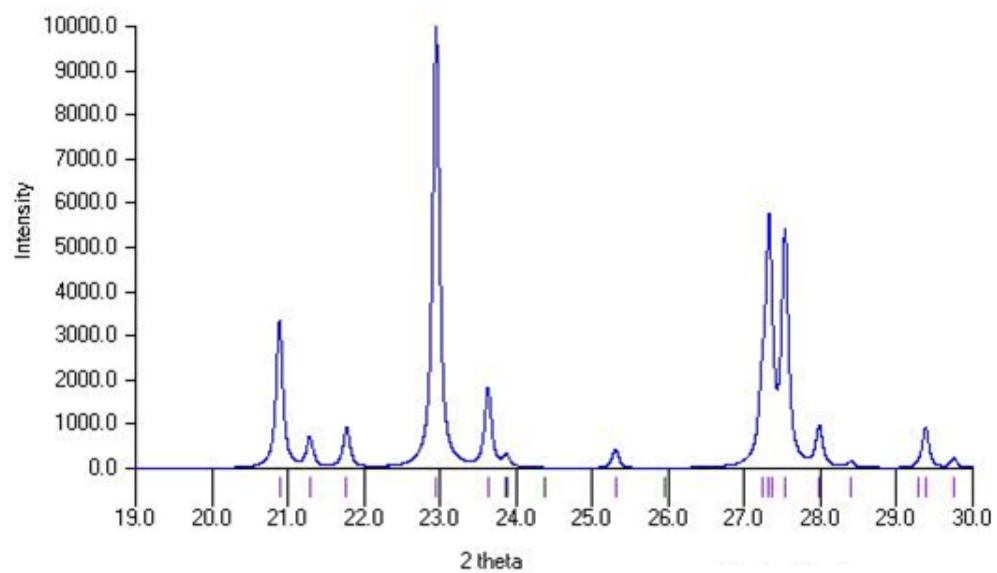


Abbildung 19: Abgeleitetes Pulverdiffraktogramm der bekannten Form I



Das von Zaworotko<sup>[4]</sup> veröffentlichte Pulverdiffraktogramm wurde außerdem nicht durch eine Messung erhalten, sondern vielmehr wurde dieses durch Simulation aus den Einkristalldaten abgeleitet

Trotz des Hinweises auf die thermische Instabilität der Form II wird mit Priorität vom 27.04.2005 ein Patent auf die von ihm entdeckte vermeintlich reine Form II angemeldet [WO2006116473A1]. Entsprechend geltendem Patentrecht wurde diese Patentanmeldung nach 18 Monaten, also im Oktober 2006 der Öffentlichkeit zugänglich gemacht.

Die dort veröffentlichte Synthesevorschrift lautet wie folgt:

*“In another embodiment, the present invention is directed to a method of making acetylsalicylic acid Form II, comprising:*

- a. Mixing acetylsalicylic acid, with levetiracetam and an appropriate solvent; and*
- b. Crystallizing the acetylsalicylic acid, under conditions witch lead to the formation of Form II.”*

Um die von ihm gefundene Form II von der hinlänglich bekannten Form I abzugrenzen hat Zaworotko *et al.* die in Abbildung 20 aufgeführten *IR*-Spektren und die in Abbildung 21 dargestellten *DSC*-Graphiken der Patentanmeldung beigelegt.

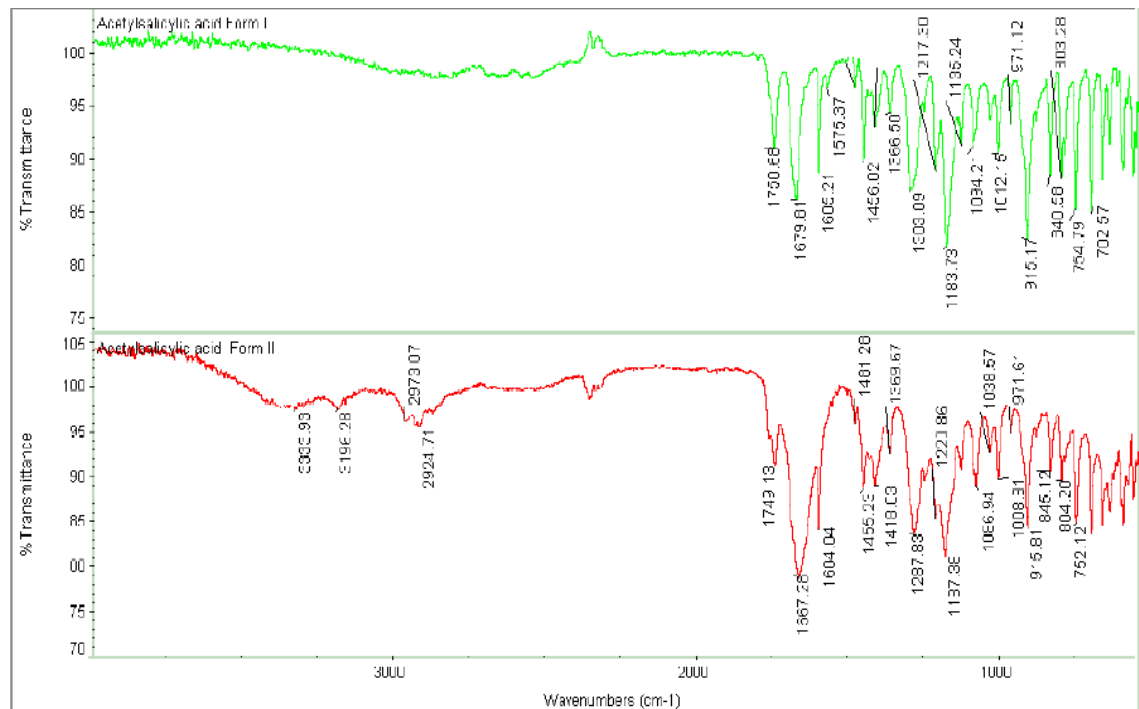


Abbildung 20: Infrarotspektren: Vergleich der Form II nach Zaworotko mit der bekannten Form I.<sup>[4]</sup>

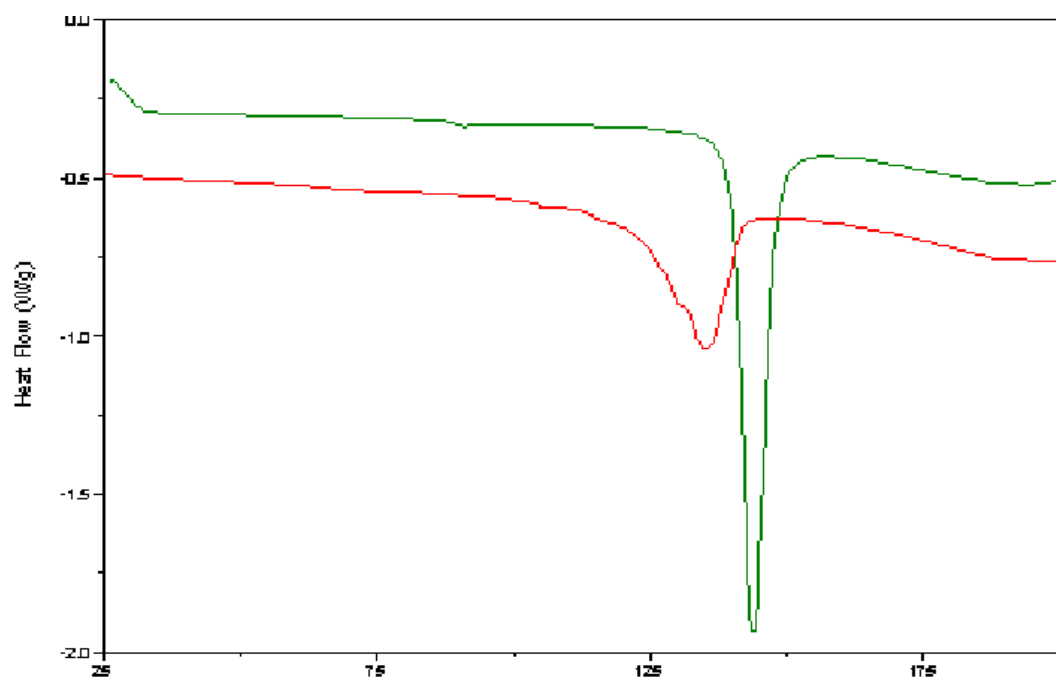


Abbildung 21: DSC der Form II nach (rot) und der Form I (grün)<sup>[4]</sup>

Es gelang nicht, die von *Zaworotko et al.* beschriebene Synthese aus Aspirin und Levitiracetam nachzuvollziehen.

Bei der Charakterisierung der Form AB konnten nur bedingt Vergleiche zur Form II von *Zaworotko* angestellt werden, da bereits seine Vergleichsspektren (IR) der Form I, nicht denen, der einschlägigen Literatur entsprachen.

So weicht das von *Zaworotko et al.* im Patent genannte IR-Spektrum für Aspirin Form I erheblich von den Spektren in der einschlägigen Literatur ab. Weiterhin wurden keine Angaben über die verwendeten Messgeräte, oder über die Probenvorbereitung gemacht. Bei den angegebenen Schmelzpunkten der Form I ist ebenfalls eine Abweichung zu beobachten.

Aufgrund der bisher skizzierten und weiter unten präzisierten Widersprüche und Unzulänglichkeiten der von *Zaworotko* publizierten Resultate, ergeben sich erhebliche Zweifel, ob die von *Zaworotko* untersuchte Substanz die reine Form II war.

Aus diesen Gründen wurde in dieser Arbeit ein Vergleich zur Veröffentlichung von *Zaworotko et al.* nur in einigen, wenigen Punkten gemacht.

## 6.5 Ergebnisse aus der Diplomarbeit

Die in der Diplomarbeit<sup>[7]</sup> des Autors dargelegten Untersuchungen zum Polymorphieverhalten der Acetylsalicylsäure wurden an dem selbst synthetisierten Wirkstoff durchgeführt.

Der erste Schritt der Diplomarbeit bestand aus dem Versuch, eine zweite polymorphe Form des Aspirin darzustellen

Am Anfang der Untersuchungen war es nur möglich die Form AB mittels Einkristallstrukturuntersuchungen zu unterscheiden. Nachdem die Synthese regelmäßig gelang, folgte wenige Zeit später die Charakterisierung der Proben mit Hilfe der Röntgenpulverdiffraktometrie, der dynamischen Differenzthermoanalyse, der Thermomikroskopie und der Festkörper <sup>13</sup>C-NMR-Methode.

Die bis zu diesem Zeitpunkt hergestellten Proben der Form AB waren leider nicht lagerstabil. D.h. innerhalb weniger Monate erfolgte eine vollständige Umwandlung der Form AB in die Form I.

Mit den während der Diplomarbeit durchgeführten Untersuchungen wurden diverse Verfahren zur eindeutigen Unterscheidung der Form AB von Form I etabliert. Röntgenpulverdiffraktometrie und <sup>13</sup>C-Festkörper-NMR waren z.B. solche Methoden. Die Unterschiede in den Kristallpackungen schienen so marginal zu sein, dass mit IR-, NIR-, UV/VIS- und Ramanspektroskopie eine Differenzierung zwischen den beiden Polymorphen nicht möglich ist. Ursache für dieses Phänomen werden, wie die geringen Unterschiede im Pulverdiffraktogramm zeigen, Domänenstrukturen der Form AB sein. Siehe hierzu auch Kapitel 7.

Darüber hinaus unterscheiden sich die Domänen auch nur in einem Aspekt. So besteht eine Domäne aus Dimeren zweier Aspirin-Moleküle und der andere Domärentyp aus Katemeren von jeweils zwei Aspirin-Molekülen, wobei die Domänenstrukturen über eine Drehspiegelung ineinander überführt werden können.

Erste Versuche zur weiter unten beschriebenen Druckstabilität der Form AB zeigten, dass eine Tendenz existiert, bei erhöhtem Druck in Form I überzugehen.

Die Wirkstofffreisetzung einer Tablette kann über den Druck gesteuert werden. Ein hoher Druck beim Pressen einer Tablette sorgt für eine sehr große Verdichtung des Wirkstoffes. Dadurch kann ein Lösungsmittel immer nur die obersten Schichten des Wirkstoffes auflösen. Die Oberfläche ist verhältnismäßig gering. Ein geringer Druck bei der Herstellung der Tabletten begünstigt ein vorzeitiges Zerfallen der Tabletten. Dadurch vergrößert sich die Oberfläche signifikant. Es findet eine schnellere Auflösung des Wirkstoffes statt. Industriell haben sich zur Verbesserung der Auflösungsgeschwindigkeit sogenannte Sprengmittel, oder auch Zerfallmittel genannt, durchgesetzt. Diese Sprengmittel werden der Tablette als Hilfsstoff zugesetzt. Sie verbessern einerseits die Tablettierbarkeit des Wirkstoffes, andererseits begünstigen sie ein rasches Zerfallen der Tablette beim Kontakt mit Wasser.

## 7 Die Form AB

Kurze Zeit nach der Veröffentlichung durch *Zaworotko* nahmen sich *Bond*, *Boese und Desiraju* des Aspirinthemas an. Die erste Veröffentlichung<sup>[5]</sup> unter dem Namen „Zur Polymorphie von Aspirin“ erregte international Aufmerksamkeit<sup>[8]</sup>. Sie wiesen in Ihrem Artikel auf einige Widersprüche und Unzulänglichkeiten im Zusammenhang mit der, nach *Zaworotko et al.*, neuen Form II hin. So wurden die Daten der Einkristallröntgenstrukturanalyse von bei einem  $2\theta$  Winkel von  $40^\circ$  ( $\text{MoK}\alpha$ ) abgeschnitten. Desweiteren waren die R-Werte viel zu groß ( $R1[I > 2\sigma(I)] = 0,162$ ,  $w2R(\text{alle Daten}) = 0,303$ ). Normalerweise liegen noch akzeptable R-Werte bei 0,05-0,09. Weiterhin fiel auf, dass sämtliche Atome nur isotrop verfeinert wurden und vier Atome Parameter besaßen, die nahe null sind. Am erstaunlichsten jedoch war die Tatsache, dass die Elementarzelle [ $a = 12.095(7)$ ,  $b = 6.491(4)$ ,  $c = 11.323(6)\text{\AA}$ ,  $\beta = 111.509(9)^\circ$ ,  $V = 828.7 \text{\AA}^3$ ] auch erhalten werden konnte, wenn man auf die von *Bond, Boese und Desiraju* erhaltene Zelle für die Form I [ $a = 12.084$ ,  $b = 6.552$ ,  $c = 11.274 \text{\AA}$ ,  $\beta = 111.81^\circ$ ,  $V = 828.7 \text{\AA}^3$ ] die geometrische Transformation  $\begin{bmatrix} 1 & 0 & \frac{1}{2} & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix}$  anwendet, die kristallographisch nicht erlaubt ist.

Die von *Zaworotko et al.* als tragender Existenzbeweis für die Form II angeführte Einkristallstrukturbestimmung ist demnach höchst fragwürdig. Noch viel überzeugender war jedoch, dass ein eindeutig der Form I zu zuordnender Kristall, bei Anwendung der nicht erlaubten Transformation, die gleichen Ergebnisse lieferte, wie die von *Zaworotko et al.*.

Durch weitere Kristallisationsversuche wurde jedoch wiederum die Form AB des Aspirin gefunden. Die unter Standardbedingungen stabile Modifikation AB des Aspirin unterschied sich optisch nicht von der bekannten Form I. Erste Untersuchungen mit Hilfe der Pulverdiffraktometrie zeigten jedoch deutlich, dass sich die Form AB von der bis dahin bekannten Form I unterschied. Demnach ist die Pulverdiffraktometrie geeignet, die polymorphen Formen des Aspirin zu unterscheiden. Durch die schnelle

Präparation der Proben und die relativ kurze Messdauer hat sich die Pulverdiffraktometrie als Hauptmethode bei der Unterscheidung der polymorphen Formen etabliert.

Bei der neu hergestellten Form AB des Aspirin sind im Pulverdiffraktogramm drei charakteristische zusätzliche Signale im *PXRD* zu beobachten. Bei  $2\theta = 15,9^\circ$ ,  $19,9^\circ$  bzw.  $26,0^\circ$ . Diese Signale treten nur in der neu synthetisierten Form AB des Aspirin auf, nicht jedoch in der bekannten Form I. Aufgrund der großen Intensität dieser Signale ist eine zweifelsfreie Zuordnung möglich.

Bei einem abgeleiteten *PXRD*, welches aus den von *Zaworotko et al.* publizierten Einkristalldaten der hypothetischen Form II berechnet wurde, traten ebenfalls zwei zusätzliche Signale im *PXRD* auf. Diese Signale liegen bei  $2\theta = 20,0^\circ$  bzw.  $25,6^\circ$ .

Um festzustellen, ob es sich bei der Form AB um die Form II von *Zaworotko* handelt, wurde eine Einkristallstrukturbestimmung veranlasst.

Die Einkristallstrukturbestimmung ergab, dass es sich bei der vor Ort synthetisierten Form nicht um die Form II von *Zaworotko et al.* handelt. Es war zwar von vornherein nicht davon auszugehen, dass die Proben übereinstimmten, da *Zaworotko et al.* seinem Produkt eine thermische Instabilität attestierte, aber die Einkristallstrukturbestimmung brachte endgültige Gewissheit. Bei den im Laufe dieser Arbeit synthetisierten Proben handelt es sich demnach tatsächlich um eine neue Form: die Form AB. Sie entspricht weder der bekannten Form I, noch der von *Zaworotko et al.* beschriebenen Form II.

Bei der Form AB handelt es sich um eine sogenannte „Domänenstruktur“. Hierbei sind die Domänen der Form I und der hypothetischen Form II ineinander verwachsen. Die Domänen enthalten jeweils Schichten aus paarweise angeordneten Molekülen des Aspirin. Die Schichten sind je nach Form unterschiedlich angeordnet. In der bekannten Form I entstehen durch  $\text{C-H}\cdots\text{O}$  Wechselwirkungen zentrosymmetrische Dimere.

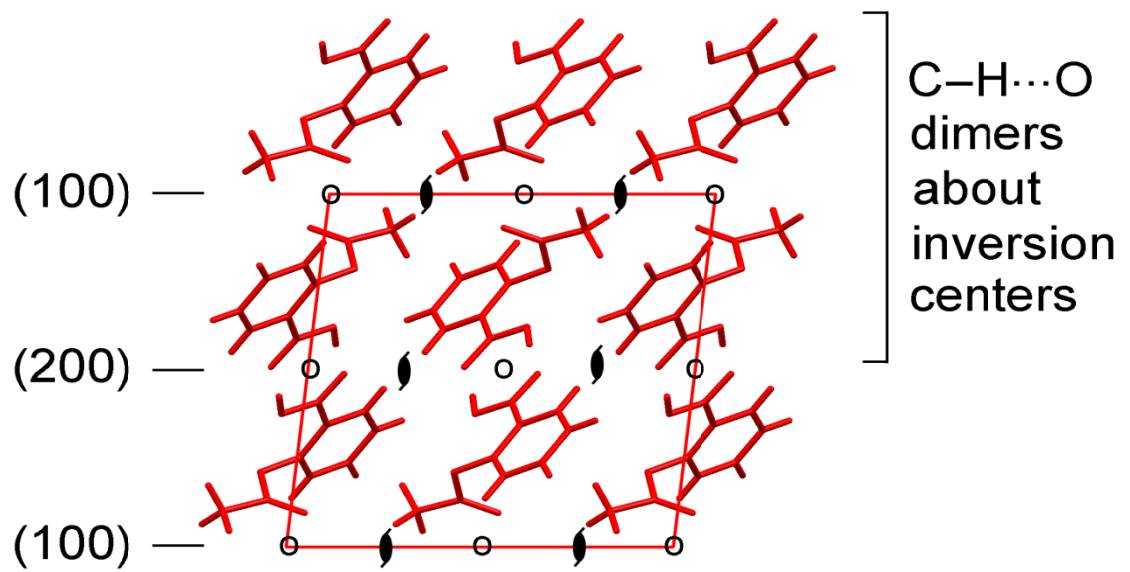


Abbildung 22: Anordnung in der Elementarzelle bei der Form I

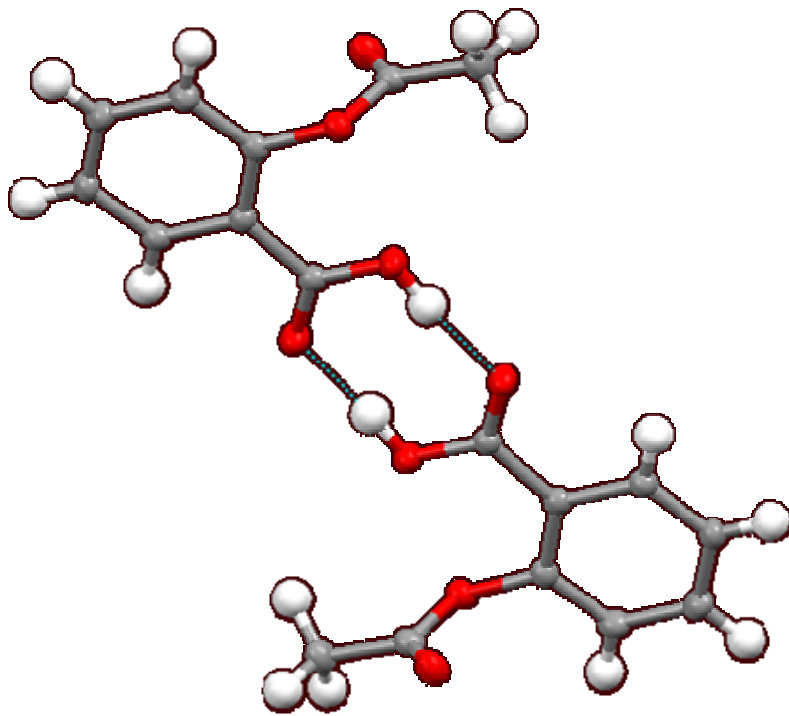


Abbildung 23: Aspirin Dimer



In der Form II liegen im Gegensatz zur Form I sogenannte Katemere vor.

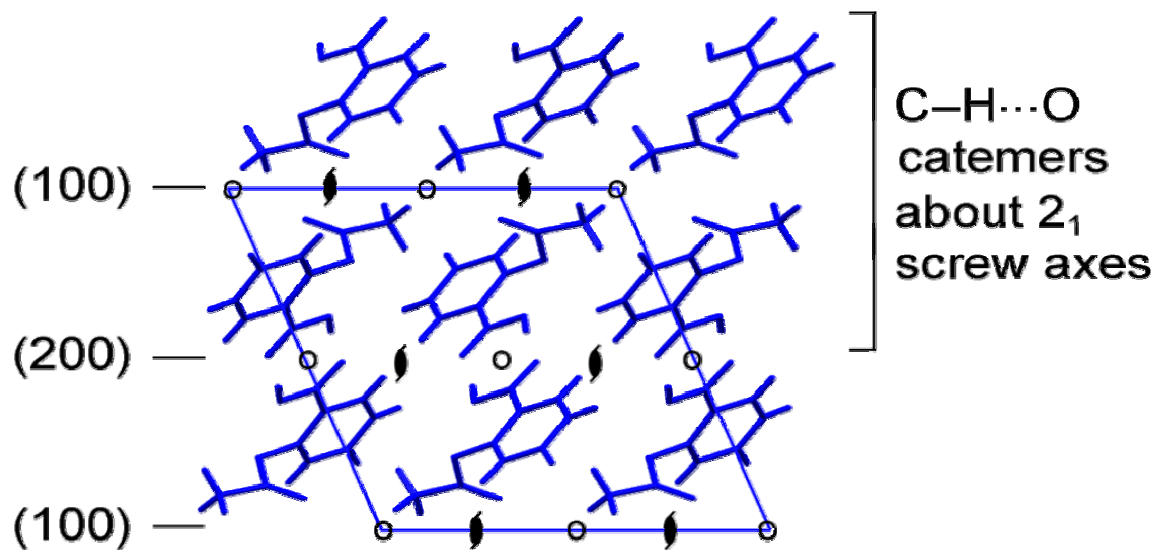


Abbildung 24: Anordnung in der Elementarzelle bei der Form II

Die beiden Zellen lassen sich durch eine nicht-kristallographische Transformation ineinander überführen. Dabei werden aus den Inversionszentren zweizählige Schrauben-Achsen und umgekehrt.

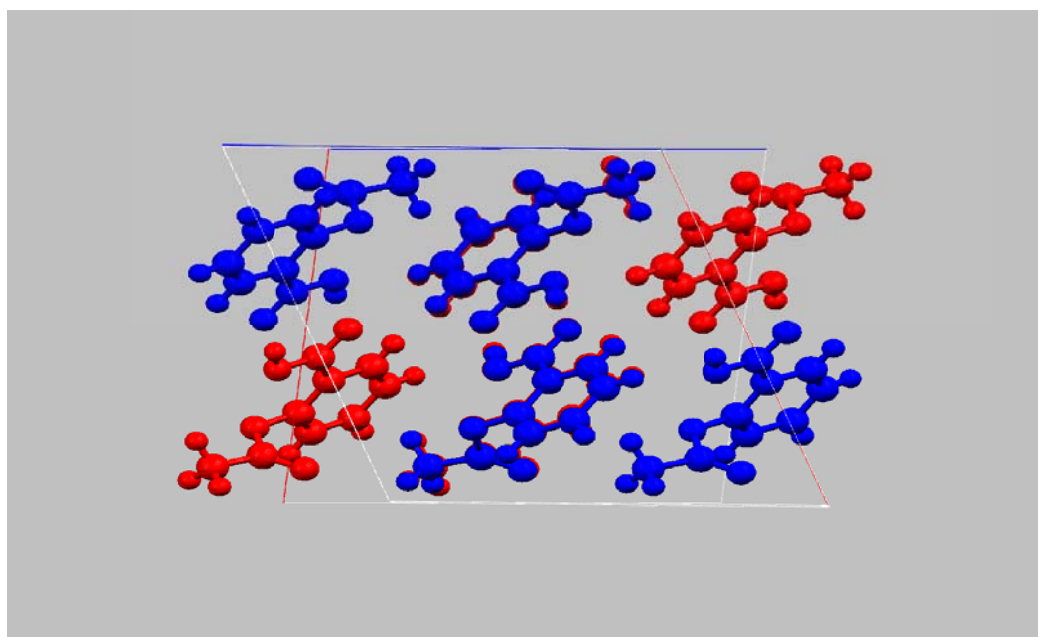


Abbildung 25: Vergleich der Aspirin - Strukturen Form I (rot) und Form II (blau)  
Projektion entlang der *b*-Achse

In Abbildung 25 wurde versucht die beiden Kristallstrukturen zu vergleichen, indem man sie übereinander legt. Es wurde eine Projektion entlang der b-Achse gewählt. Um eine möglichst große Übereinstimmung zu erhalten, musste die Richtung der c-Achse gewechselt werden. Diese Beobachtung spiegelt sich auch in der Matrix  $[1 \ 0 \ \frac{1}{2}, 0 \ -1 \ 0, 0 \ 0 \ -1]$  wieder, mit der die beiden Modifikationen ineinander überführt werden können.<sup>[5]</sup>

Bei weiteren Untersuchungen<sup>[5a]</sup> wurde erkannt, dass bislang keine reine Form II zu existieren scheint. Vielmehr kommt die Form II nur in ineinander verwachsenen Domänen mit der Form I vor.



Abbildung 26: Schematische Darstellung der Aspirin Form I links und der Form II rechts

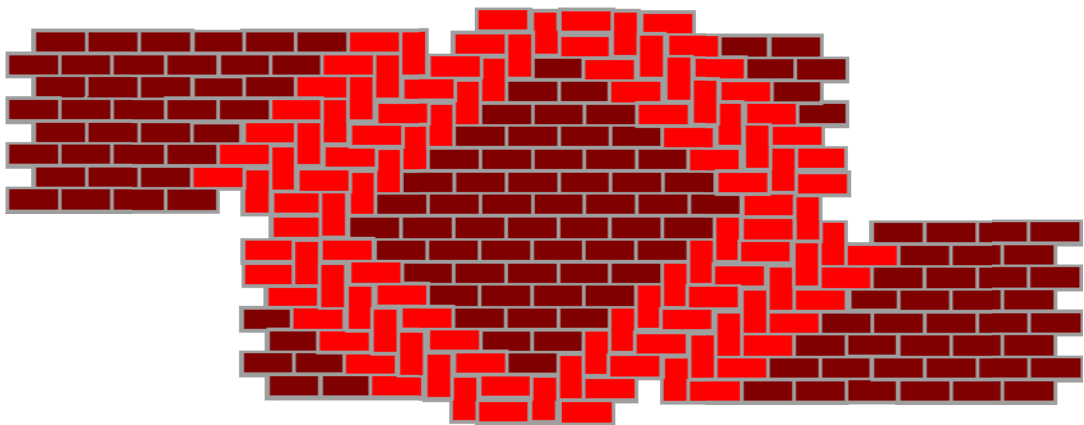


Abbildung 27: Schematische Domänenstruktur Form AB

Zur Verdeutlichung der Domänenstruktur nehmen wir eine Steinwand. Die in Abbildung 26 links dargestellte Wand soll die Form I repräsentieren. Die in Abbildung 26 rechts dargestellte Wand die Form II. Wechseln sich nun sogenannte Domänen der Form I und der Form II in einem Kristall ab,

kommen wir zu der Domänenstruktur, die schematisch in Abbildung 27 widergegeben ist.

Während Form I in Dimeren vorliegt, die durch ein Inversionszentrum über  $\text{CH}\cdots\text{O}$  Brücken verbunden sind, besteht Form II aus Katemeren, die durch eine Schraubenachse ineinander überführt werden können. Diese Tatsachen erklären auch das Phänomen mit den auffällig ähnlichen Pulverdiffraktogrammen der Form AB und der vermeintlichen Form II. Bei einem Pulverdiffraktogramm, welches auf Eigenschaften zweier Polymorphe basiert, besteht die Möglichkeit, dass ein Gemisch aus beiden Modifikationen vorliegt. Da bei der Einkristallstrukturbestimmung keine Phasengrenze unter polarisiertem Licht auszumachen war, liegt hier keine Zwillingsstruktur vor. Außerdem spricht die Tatsache, dass die HKL-Werte für I (Miller'scher Index) =  $2n+1$  ausgewaschen waren (siehe Abbildung 28). auch für eine Domänenstruktur. Die Größe der Domänen ist nicht bekannt.

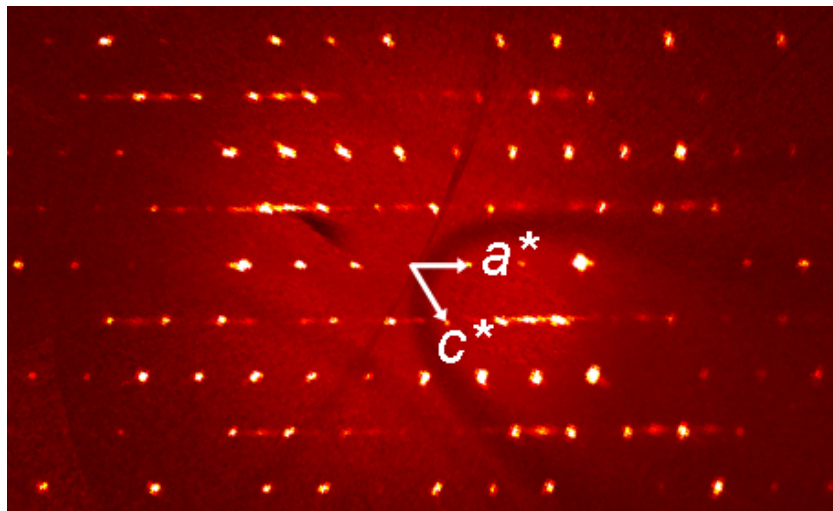


Abbildung 28: Ausgewaschene HKL ( $l=2n+1$ ) für Form AB

Aufgrund dieser Tatsache wurde die Bezeichnung „Form AB“ vorgeschlagen. Im Folgenden wird diese Modifikation auch weiterhin als Form AB bezeichnet. Lediglich zum Zweck der Beschreibung des Anteils der Form II in den Domänen der Form AB wird auf die hypothetische Form II zurückgegriffen werden.

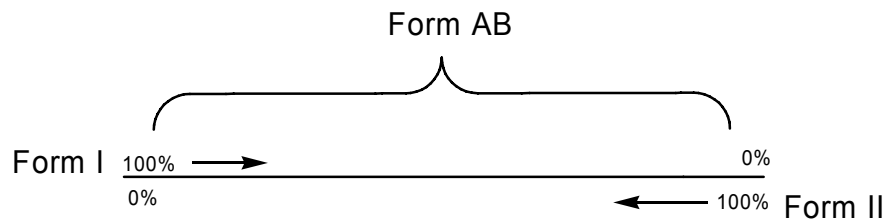


Abbildung 29: Zusammenhang zwischen Form I, Form II und Form AB

Aus Abbildung 29 ist der Zusammenhang der Formen I und II des Aspirin und der daraus resultierenden Form AB ersichtlich.

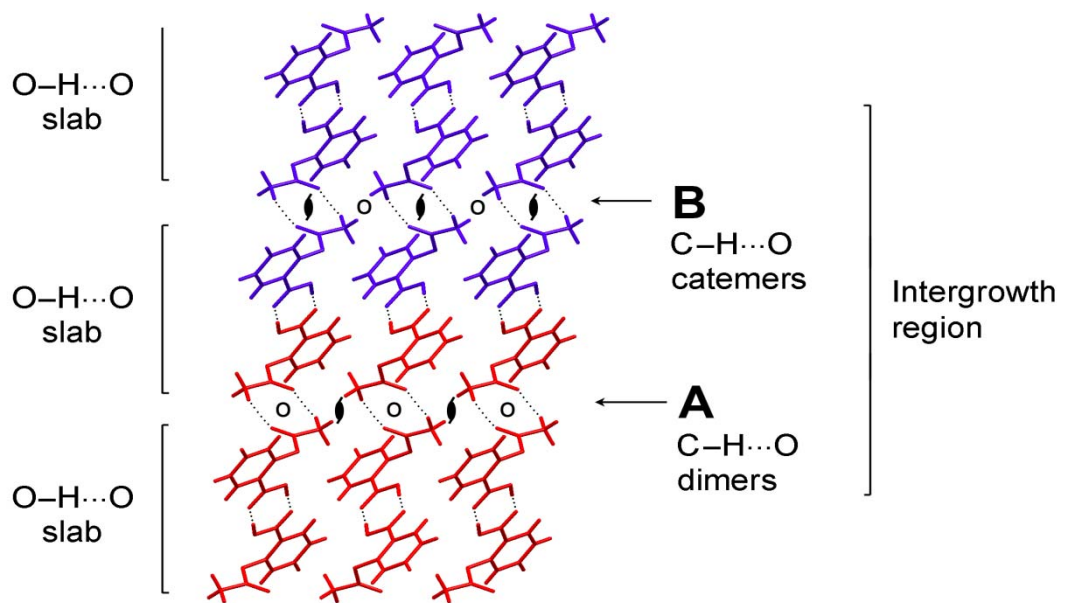


Abbildung 30: Domänen-Übergang zwischen Form I (rot) und Form II (blau)

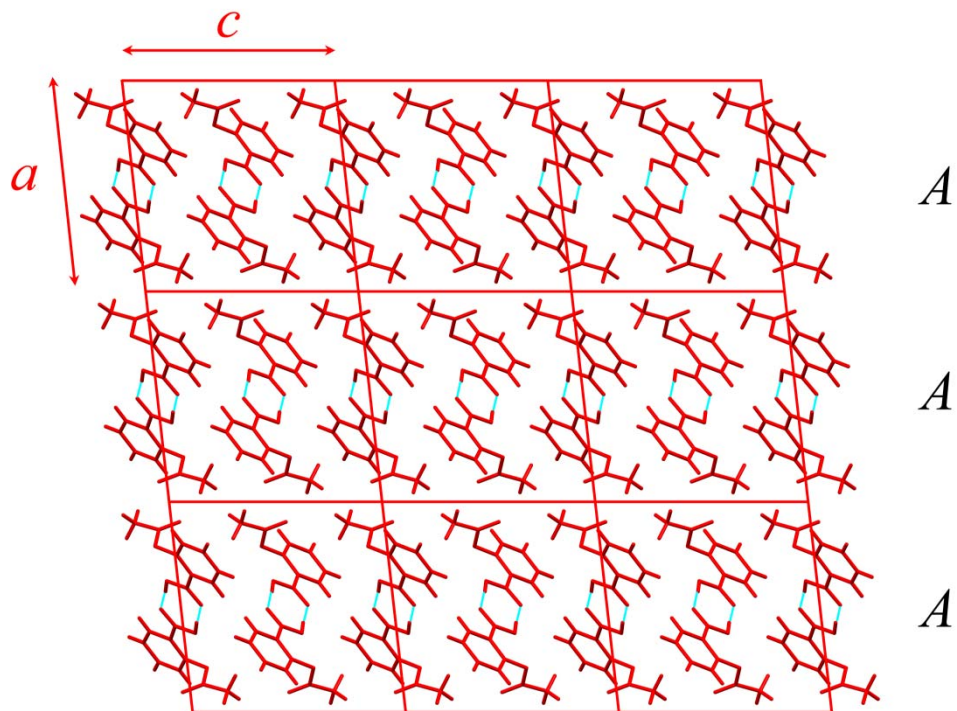


Abbildung 31: Elementarzelle der Form I; Projektion entlang der  $b$ -Achse: (nach oben)

In Abbildung 31 ist die Elementarzelle der Form I in einer AAA Sequenz.

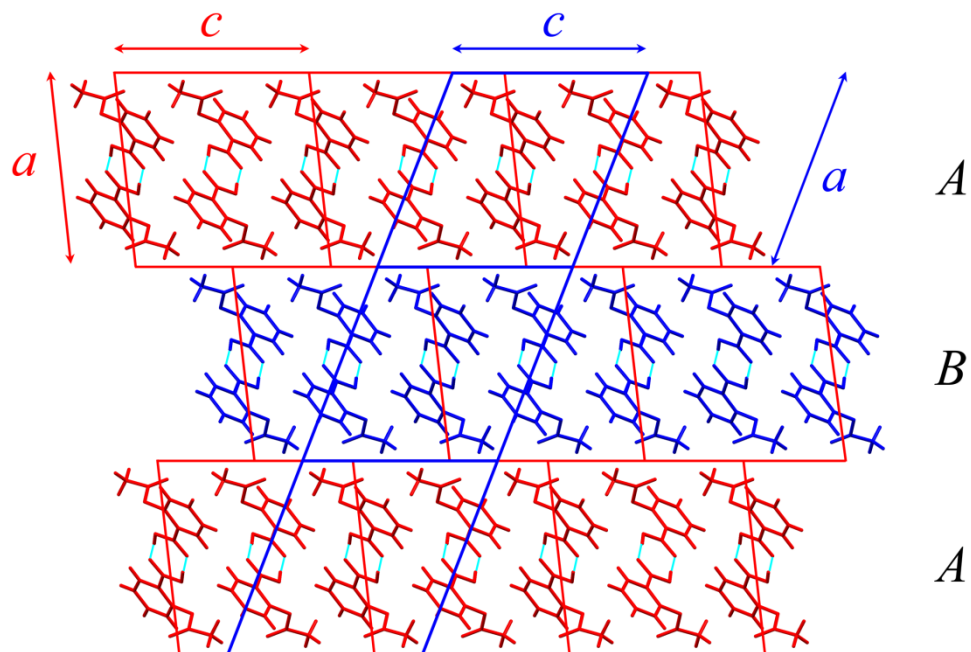


Abbildung 32: Elementarzelle der Form I verschoben; Projektion entlang der  $b$ -Achse: (nach oben)

In Abbildung 32 wiederum eine Elementarzelle der Form I, jedoch ist hier die mittlere Schicht um einen Betrag der Hälfte der c-Achse verschoben, dadurch ergibt sich eine *ABA* Stapelsequenz.

Die blauen Linien zeigen die Elementarzelle der Form II an. So sind nicht nur die hier gezeigten Schichtfolgen möglich. Auch andere Schichtenfolgen mit *ABBBAAABB* usw. sind denkbar. Durch diese Schichten ergeben sich Domänen.

Die Frage, inwieweit die Form AB ein eigenständiges Polymorph ist, wird im Augenblick ausgiebig diskutiert und ein Ergebnis steht noch nicht endgültig fest. In dieser Arbeit wird jedoch, unabhängig von anderen Meinungen, ganz klar davon ausgegangen, dass die Form AB ein Polymorph des Aspirin ist. Die reine Form II ist, wie schon erwähnt, nach unseren Ergebnissen, als wenig wahrscheinlich anzusehen. Dieses liegt unter anderem darin begründet, dass sich die Schichten der Form II nur um den Betrag der halben c-Achse verschieben müssen, um die Form I zu ergeben. Die hierzu benötigte Energie ist sehr klein. Wäre die Energiedifferenz erheblich größer, wären auch individuelle Kristalle der Form II entsprechend stabiler.

*Price*<sup>[19]</sup> bemerkte, dass Form II einen geringes "elastischen Schermodul" besitzen sollte, was bedeutet, dass sie so leicht deformiert werden kann, so dass Probleme bei dessen Kristallwachstum auftreten." Dieses konnte durch die erfolgten Versuche bestätigt werden. So wurde bei zahlreichen Versuchen reine Form I synthetisiert, es gelang jedoch bei den vielen hundert Versuchen nicht ein Mal die reine Form II darzustellen. Der maximale Anteil an Anordnung B, den wir beobachtet haben, war etwa 85(±5)% (nachgewiesen mittels <sup>13</sup>C-NMR-Methode, siehe Kapitel 8.4.1).



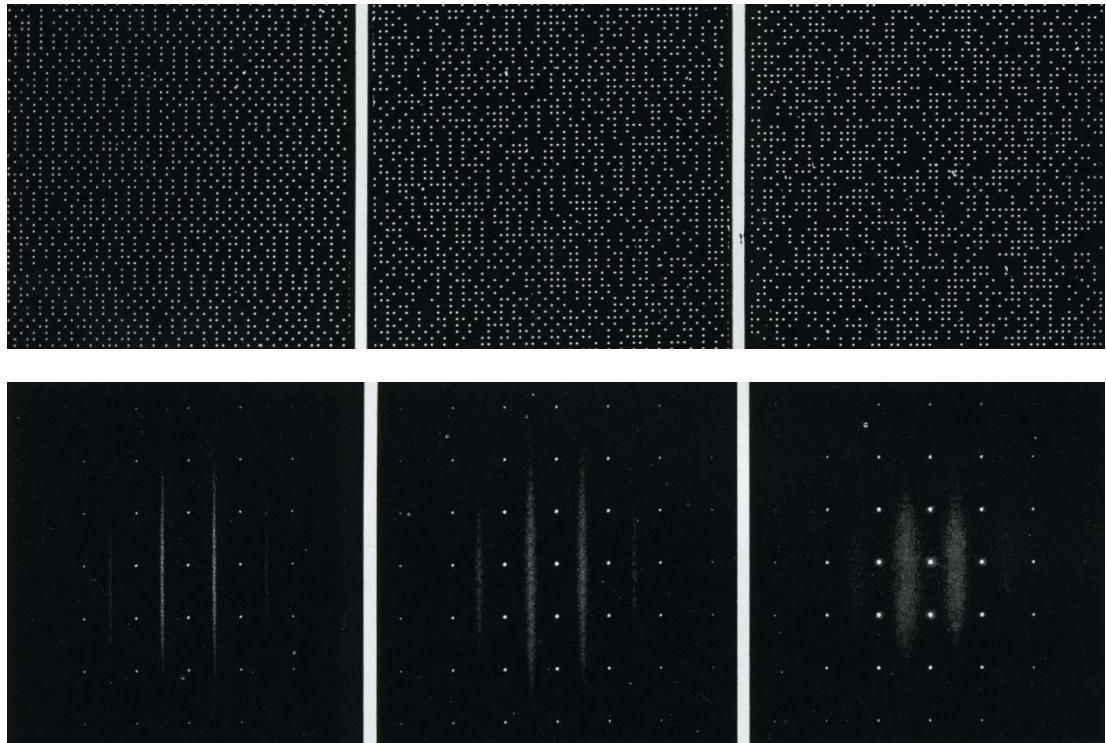


Abbildung 33: Veranschaulichung von Fourier-Transformationen

Die in Abbildung 34 dargestellte Grafik veranschaulicht den Zusammenhang zwischen der Form I und der Form II. Sie gilt jedoch nur bei scharfen *Bragg* Reflexen wie sie in den reinen Formen vorliegen würden. Die Reflexe, die bei der Form AB aufgenommen wurden, sind in Abbildung 28 dargestellt. und weisen nicht ausschließlich solche scharfen *Bragg* Reflexe auf

Demnach kann aus der Grafik entnommen werden, dass in der Form AB kleine Domänen vorliegen und diese Domänen gegenüber dem Rest des Kristalles in zwei Dimensionen die gleiche Anordnung und eine dritte Dimension eine Verschiebung in den Domänen stattfindet. Um die Domänengröße darzustellen, müsste man die Intensitäten, die zwischen den „verwischten“ *Bragg* Reflexen liegen, integrieren und diese in die Verfeinerung einbeziehen. Für solche Aufgabenstellungen gibt es bestimmte Programme, die vorzugsweise für diese Spezial-Fälle entwickelt wurden.

Da keine ReferenzReferenzmessungen der reinen Form II (die frei von Dömänen ist), zur Verfügung stehen, ist der Aufwand für diese spezielle Verfeinerung so hoch, dass er im Rahmen dieser Arbeit nicht zu leisten wäre.

Um jedoch den Zusammenhang zwischen den Domänen und der diffusen Streuung zu verdeutlichen, bietet sich die optische Diffraktion an, die eine Fourier-Transformation im zweidimensionalen Raum darstellt und durch die dargestellte, Abbildung 33 verdeutlicht wird. Aus der Abbildung wird ersichtlich, dass die Größe der Domänen, die sämtlich nur eine Verschiebung in eine Raumrichtung aufweisen, von links nach rechts kleiner wird. In der jeweiligen und zugehörigen Form I ist demnach ein zunehmender diffuser Streuanteil erkennbar.

Eine weitere Möglichkeit, um die Größe der Domänen und auch der zugehörigen Fehlstellen zu bestimmen, ist die Elektronendiffraktion. Sie ermöglicht sogar durch Fokussierung des Elektronenstrahls einzelne Domänen orts aufgelöst anzusteuern. Auch die Teraherzspektroskopie erlaubt es Aussagen über Domänenverteilungen zu machen, da an den Domänengrenzen die Kopplung der schwachen intermolekularen Kräfte unterbrochen ist, als Folge dessen werden jene Signale im Teraherzspektrum, die für die Phononenresonanz (Gitterschwingung) in bestimmten Raumrichtungen verantwortlich sind, reduziert.

Zusammenfassend kann man festhalten:

Durch die beschriebene Synthese von Aspirin aus Salicylsäure und Essigsäureanhydrid wurden Kristalle der Form AB dargestellt, die keine 'Mischkristalle'<sup>9</sup> sind und nicht fehlgeordnet sind. Sie sind keine Zwillinge. Die Kristalle der Form AB bestehen aus Domänen zweier ineinander verwachsener Formen, der bekannten Form I und der hypothetischen 'Form II', wie sie von *Price* berechnet und von *Zaworotko et al.* beschrieben wurden<sup>[4]</sup>. Die Zusammensetzung der Domänen ist variabel und hängt von den jeweils vorliegenden Kristallisationsbedingungen ab.

---

<sup>9</sup> Bei einem Mischkristalle oder einer festen Lösungen werden Plätze im Kristallgitter von zwei verschiedenen Molekülen besetzt. Es sind sowohl beschränkte Mischkristalle bekannt, die nur in einem bestimmten Zusammensetzungsbereich entstehen können, als auch lückenlose Mischkristallbildung, die in jedem Verhältnis Mischkristalle bilden ohne dass eine Änderung des Gittertyps stattfindet.



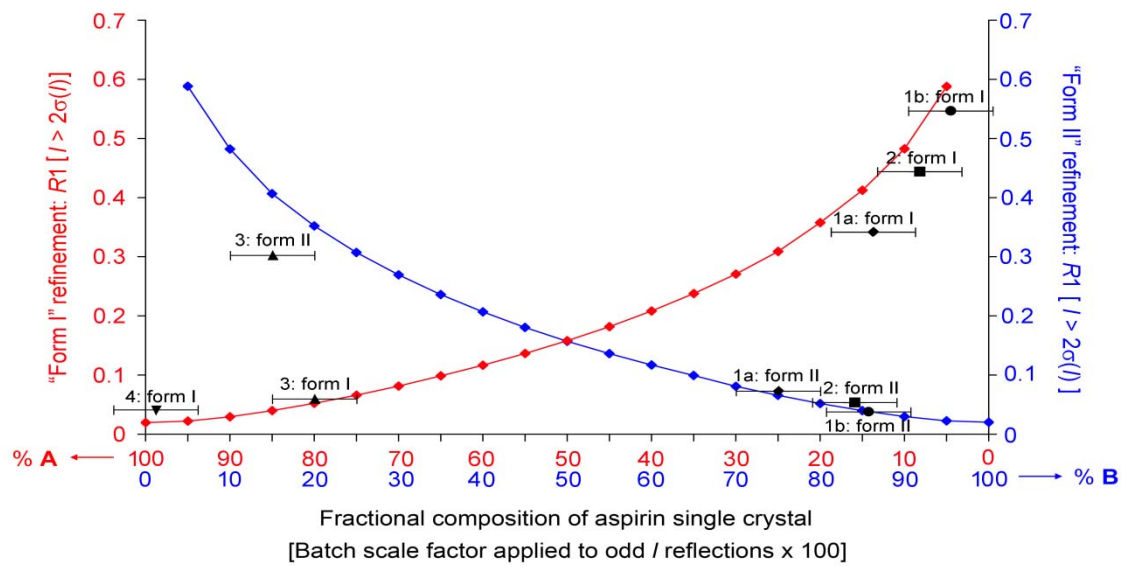


Abbildung 34: Abhängigkeit der Form I von der Form II

## 7.1 Patente des Aspirin

Ein *Patent* (von lat. *patens, patentis*, offen darliegend<sup>4</sup>) ist ein hoheitlich erteiltes gewerbliches Schutzrecht für eine bestimmte Zeit auf eine Erfindung<sup>[57]</sup>. Der oder die Inhaber des Patents sind unter anderem berechtigt, anderen die Benutzung der Erfindung zu untersagen. Im Gegenzug erwachsen dem Patentinhaber aber auch gesetzliche Verpflichtungen. Mit der Patentanmeldung stimmt er zu, dass seine Erfindung veröffentlicht wird. Ein Patent kann damit anderen Erfindern als Maßstab und Basis für Weiterentwicklungen auf dem betreffenden Gebiet der Technik dienen. So ist es möglich, nicht nur einen Patentschutz auf einen Wirkstoff zu erhalten, sondern es ist sogar möglich einzelne polymorphe Formen desselben Wirkstoffes, patentrechtlich schützen zu lassen.

Einen Patentschutz auf die Aspirin Form I hat es nie gegeben. Nur der Markenname Aspirin wurde durch die Firma *Bayer* geschützt. Dennoch ist Aspirin immer noch das meist produzierte Arzneimittel der Welt<sup>[14]</sup>. Aus diesem Grund gibt es ein großes wirtschaftliches Interesse, nun ein Patent oder einen Markenrechtsschutz auf ein Aspirinpolymorph zu erhalten.

Die Schwierigkeit ist nicht nur darin begründet, eine neue polymorphe Form des Aspirin zu finden. Vielmehr darf die neue polymorphe Form nicht wesentlich von den pharmakologischen Eigenschaften der bisher bekannten Form I abweichen. Sollte eine neue Form wesentlich andere Eigenschaften aufweisen, so muss es den Zulassungsprozess als Arzneimittel neu durchlaufen. Für jedes in einem Industrieland erhältliche Medikament muss eine staatliche Zulassung vorliegen. Diese Zulassung soll garantieren, dass das Medikament die zugesicherten Eigenschaften aufweist und für die Anwender keine besonderen Risiken existieren. Die Zulassung für Aspirin wurde nach Prüfung an 50 (!) Personen im Jahr 1898 erteilt<sup>[17]</sup>.

Heute laufen klinische Studien mehrere Jahre und es werden mehrere hundert Versuchspersonen benötigt.<sup>[60]</sup> Aufgrund der häufigen und breit gefächerten Nebenwirkungen, der hohen Dosierung und dem unspezifischen Wirkspektrum ist davon auszugehen, dass Aspirin heute keine Zulassung

mehr als pharmazeutischer Wirkstoff bekommen würde. Aus diesem Grund ist der Industrie daran gelegen eine neue, patentierbare Form des Aspirin zu erhalten. Lediglich die Eigenschaften der neuen Form sollte sich nicht allzu drastisch von denen der bekannten Form I unterscheiden, um eine Neuzulassung zu vermeiden.

Eine weitere Schwierigkeit hinsichtlich der Form AB ist die Domänenstruktur. Wie bereits in Kap. 6.4 beschrieben, wechseln sich in der Form AB ineinander verwachsene Domänen der Form I und der Form II ab. Die neu entdeckte Form AB hat demnach teilweise andere Eigenschaften als die bekannte Form I; es sind jedoch keine gesicherten Informationen über die Eigenschaften der reinen Form II bekannt. Lediglich die publizierten Ausführungen von *Zaworotko et al.* zur Form II liegen vor. Diese konnten jedoch nicht verifiziert werden, weswegen die Form II als hypothetisch betrachtet wird. Demgegenüber ist es bis jetzt gelungen eine Form AB zu synthetisieren, die einen Gehalt von 85% Form II aufweist (siehe auch Kapitel 8.4.1).

Auf die Form AB wurden von *Bond, Boese, Desiraju* und *Redder* zwei Patente angemeldet.

Die deutsche Anmeldung der Form AB erfolgte zum 26.09.2006. Die *PCT*-Anmeldung erfolgte am 08.11.2006.

Die Form AB unterscheidet sich signifikant von der Form II die *Zaworotko et al.* im Jahre 2005 schützen ließ u.a. durch folgende Punkte:

- Die neue Form des Aspirin, Form AB, kann sowohl als Form I als auch als Form II kristallographisch indiziert werden; sie unterscheidet sich somit deutlich von der Form II von *Zaworotko et al.* .
- Die Form AB kann ohne Zusatzstoffe wie Levitiracetam oder Acetamid hergestellt werden.
- Die Form AB ist auch bei Raumtemperatur stabil im Gegensatz zur hypothetischen Form II von *Zaworotko*, die nur bei 100K als lagerstabil beschrieben ist.

- Die *IR*-Signale der im Rahmen dieser Arbeit behandelten Aspirin Form AB entsprechen in keiner Weise denen der von Zaworotko veröffentlichten Signale der Form II; die *IR*-Signale der Form AB sind signifikant verschieden. Siehe Abbildung 20.
- Der Schmelzpunkt der Form AB unterscheidet sich deutlich vom Schmelzpunkt der hypothetischen Form II.

Weiterhin sind noch unbestreitbare Vorteile der Form AB gegenüber der bekannten Form I zu nennen. Diese sind u.a.:

- Bessere Löslichkeitskinetik der Form AB gegenüber der Form I bei identischer Partikelgröße, siehe hierzu Kapitel 8.8. Löslichkeitsuntersuchungen
- Bessere Tablettierbarkeit und höhere Bruchstabilität siehe Kapitel 11

Trotz dieser Vorteile existieren auch einige Nachteile, die hier nicht verschwiegen werden sollen.

- Drucksensibilität des Wirkstoffes hinsichtlich einer Phasenumwandlung von Form AB zu Form I
- Der Syntheseweg um die Form AB in der bestmöglichen Ausbeute zu erhalten, ist optimierungsbedürftig

Die Vorteile sind signifikant. Trotzdem sind die derzeit bekannten Eigenschaften der Form AB des Aspirin nicht so beschaffen, dass eine komplette Neuzulassung des Wirkstoffes zu erwarten wäre.

Die in den Patenten dargelegten Ansprüche umfassen unter anderem folgenden Punkte:

- 1 Domänenkristalle von Aspirin der Form I und II, jeweils charakterisiert mit den Zelldimensionen  $a = 11.28$ ,  $b = 6.55$ ,  $c = 11.27$  Å,  $\alpha = 95.8^\circ$  und  $a = 12.09$ ,  $b = 6.49$ ,  $c = 11.32$  Å,  $\alpha = 111.51^\circ$  (+-2%), die ineinander verwachsen sind. Der Anteil von Form II zu Form I soll signifikant mehr als 50% sein. Die Signifikanz ist durch die übliche Varianzbreite in *PXRDs* von relativen Intensitäten bei ca. 5% innerhalb einer Mess- und Präparationsmethode gegeben.
- 2 Domänenkristalle von Aspirin der Form I und II, charakterisiert durch zwei zusätzliche Signale im *PXRD* gegenüber der reinen Form I bei ca.  $20,9^\circ$  und  $26,0^\circ$  im *2Theta*-Bereich (Cu-Strahlung), deren Intensität mehr als 12% bzw. 13% des 100%-Signals bei  $15,7^\circ$   $2\theta$  liegen.
- 3 Domänenkristalle von Aspirin der Form I und II und charakterisiert nach Anspruch 1 oder 2 und dargestellt durch schnelles Abkühlen (von ca.  $60^\circ\text{C}$  auf  $20^\circ\text{C}$  innerhalb 5 min) einer gesättigten Lösung in Acetonitril ohne weitere Zusätze.
- 4 Domänenkristalle von Aspirin der Form I und II und charakterisiert nach Anspruch 1 oder 2, dargestellt aus einer frisch synthetisierten Probe (z.B. aus einer mit Schwefelsäure angesäuerten wässrigen Lösung von Salicylsäure mit Essigsäureanhydrid), die aus einer wässrigen Lösung durch Abkühlen aus der Siedehitze umkristallisiert wurde.
- 5 Domänenkristalle von Aspirin Form I und II und charakterisiert nach Anspruch 1 oder 2, dargestellt nach Anspruch 3 und 4.

- 6 Domänenkristalle von Aspirin der Form I und II, charakterisiert nach Anspruch 1 oder 2, die eine bessere Löslichkeit in Wasser besitzen als die reine kristalline Form I.
- 7 Domänenkristalle von Aspirin der Form I und II, charakterisiert nach Anspruch 1 oder 2, die bei Raumtemperatur stabil sind.
- 8 Domänenkristalle von Aspirin der Form I und II, charakterisiert nach Anspruch 1 durch die nachstehende schematische Darstellung.

Die eigentliche Aufstellung der Ansprüche umfasst 33 Punkte. Die auf den ersten Blick sehr umfangreich anmutenden Ansprüche haben in erster Linie ein Ziel: Sollte einer oder mehrere der Ansprüche für nichtig erklärt werden, so kann man sich immer noch auf die verbleibenden Ansprüche zurückziehen, ohne das komplette Patent aufgeben zu müssen.

## 7.2 Darstellungsmethoden zur Form AB

Im Laufe der Untersuchungen zu Form AB stellte sich heraus, dass ASS Form AB auf mehreren verschiedenen Synthesewegen erzeugt werden konnte.

So konnte die Form AB auf folgenden Wegen synthetisiert werden:

1. Schnelle Abkühlung einer heiß gesättigten ASS-Lösung in Acetonitril
2. Langsame Abkühlung einer heiß gesättigten ASS-Lösung in Acetonitril
3. ASS-Synthese aus Salicylsäure und Essigsäureanhydrid und anschließender Umkristallisation des Rohproduktes aus heißem Wasser
4. Synthese wie oben, jedoch unter Zugabe von verschiedenen Additiven wie Methanol, Ethanol, THF, 1,4-Dioxan und Essigsäure.
5. Synthese wie unter Punkt 3., jedoch unter Zugabe von Aspirinanhidrid vor der Umkristallisation.
6. Umkristallisation von kommerziell erhältlichem ASS aus Essigsäureanhydrid.

Alle Synthesewege führen zu der gewünschten Form AB. In den folgenden Abschnitten werden die wichtigsten Synthesewege beschrieben.

### **7.2.1 Darstellung der Form AB durch Umkristallisation von ASS aus Acetonitril**

In einem 100 mL Rundkolben werden 15 g Aspirin mit 10 mL Acetonitril unter Rühren erwärmt. Nachdem das Gemisch eine Temperatur von 60 °C erreicht hat, wird tropfenweise weiter Acetonitril zugegeben, bis eine klare Lösung entsteht. Um eventuell vorhandene Kristallisationskeime zu zerstören, wird die Lösung nun für mindestens fünf Minuten auf 75 °C erwärmt. Anschließend wird die Lösung entweder im Eisbad oder bei Raumtemperatur, ohne zu rühren der Kristallisation überlassen. Die so erhaltenen weißen Kristalle werden zwischen Filterpapier getrocknet und anschließend untersucht.

### **7.2.2 Darstellung durch Synthese aus der Salicylsäure**

In einem 250 mL Rundkolben werden 5,6 g Salicylsäure mit 10 mL Essigsäureanhydrid versetzt. Nach Zugabe von zwei Tropfen Schwefelsäure wird die Mischung in einem auf 50 °C vorgeheizten Ölbad erwärmt. Nachdem sich die Salicylsäure vollständig gelöst hat, wird die Lösung sofort in ein Becherglas gegossen, welches 90 mL gekühltes Wasser enthält.

Nach zwei Stunden Wartezeit wird der entstandene Kristallbrei mit Hilfe eines Büchnertrichters abfiltriert. Das so erhaltene rohe Aspirin wird anschließend aus 20 mL siedendem Wasser umkristallisiert. Zur Kristallisation wird die Lösung für 30 min. in einem Eiswasser / Natriumchlorid Gemisch abgekühlt.

Nach dem Abfiltrieren wird die Probe über Nacht bei 40 °C im Trockenschrank belassen.



### 7.2.3 Darstellung durch Synthese aus Salicylsäure unter Zugabe von Reaktionsbeschleunigern

In einem 250 mL Rundkolben werden 5,6 g Salicylsäure mit 10 mL Essigsäureanhydrid versetzt. Nach Zugabe von zwei Tropfen Schwefelsäure wird die Mischung in einem auf 50 °C vorgeheizten Ölbad erwärmt. Es erfolgt nun eine Zugabe des Reaktionsbeschleunigers. Die Art und Menge des Additivs<sup>10</sup> ist in Tabelle 1 beschrieben. Nachdem sich die Salicylsäure vollständig gelöst hat, wird die Lösung sofort in ein Becherglas gegossen, welches 90 mL gekühltes Wasser enthält.

Nach zwei Stunden Wartezeit wird der entstandene Kristallbrei mit Hilfe eines Büchnertrichters abfiltriert. Das so erhaltene rohe Aspirin wird anschließend aus 20 mL siedendem Wasser umkristallisiert. Zur Kristallisation wird die Lösung für 30 min. in einem Eiswasser / Natriumchlorid Gemisch abgekühlt.

Nach dem Abfiltrieren wird die Probe über Nacht bei 40 °C im Trockenschrank belassen.

---

<sup>10</sup> Als Additive werden hier bestimmte Lösungsmittel bezeichnet. Die Lösungsmittel haben sich in Experimenten als vorteilhaft bei der Herstellung der Form AB erwiesen. Über den genauen Wirkmechanismus ist bis jetzt noch nichts bekannt.

<b>Reaktionsbeschleuniger</b>	<b>Zugesetzte Menge in g (min, max)</b>	<b>Ergab Form</b>	<b>Lagerstabilität 7 Tage</b>	<b>Lagerstabilität 10 Tage</b>	<b>Lagerstabilität 14 Tage</b>	<b>Lagerstabilität 28 Tage</b>
<b>Methanol</b>	1,0-4,8	AB	AB	Form I	Form I	Form I
<b>Ethanol</b>	1,0-5,0	AB	AB	Form I	Form I	Form I
<b>Dioxan</b>	0,5-2,5	AB	AB	Form I	Form I	Form I
<b>Tetrahydrofuran</b>	0,5-3,0	AB	AB	Form I	Form I	Form I
<b>Diethylether</b>	2,0-2,5	AB	AB	Form I	Form I	Form I
<b>Essigsäure</b>	0,5-6,0	AB	AB	AB	AB	AB
<b>Acetonitril</b>	1,0-5,0	AB	AB	AB	AB	Form I

Tabelle 1: Zugesetzte Reaktionsbeschleuniger

Unter Zuhilfenahme von Reaktionsbeschleunigern bildete sich ebenfalls die Form AB. Auf die Vielzahl der durchgeführten Versuche betrachtet, ergab sich für die Darstellung unter Zuhilfenahme eines Reaktionsbeschleunigers, eine prozentual höhere Ausbeute an Form AB. Es ist jedoch signifikant, dass die Lagerstabilität der Form AB, die mit Hilfe von Reaktionsbeschleunigern dargestellt wurde, herabgesetzt ist. Vergleiche hierzu den Abschnitt: 10.2.

Eine Hypothese ist, dass bei der Bildung der Form AB Lösungsmittelmoleküle in das Kristallgitter integriert werden. Diese Lösungsmittelmoleküle wirken wie Stabilisatoren. Im Laufe von einigen Wochen jedoch verlassen die Lösungsmittelmoleküle den Platz im Kristallgitter und es kann wieder eine Umwandlung der Form AB in die stabilere Form I stattfinden. Vergleiche hierzu auch Kap. 5.

#### **7.2.4 Darstellung durch Umkristallisation von Aspirin**

30 g Aspirin wurden mit 40 mL Essigsäureanhydrid und einem Tropfen konzentrierter Schwefelsäure in einem Rundkolben gegeben. Das Reaktionsgemisch wird im Ölbad bei einer Badtemperatur von 100 °C solange gerührt bis sich alle Aspirin-Kristalle gelöst haben (ca. 10 bis 15 min nach Erreichen der 100 °C). Die Rührgeschwindigkeit wird so gewählt, dass möglichst schnell gerührt wird, aber die beiden Rührfische nicht anfangen zu springen.

Nachdem sich das Aspirin komplett gelöst hat, wird ohne zu rühren die Mischung für 15 min. bei Raumtemperatur belassen. Anschließend werden 150 mL vollentsalztes Wasser, welches zuvor für 15 min bei 0 °C gekühlt wurde, zu der Mischung gegeben. Dabei sollte versucht werden, die Essigsäureanhydrid-Aspirin-Lösung mit dem Wasser zu Überschichten. Es bildet sich eine Phasengrenze Wasser-Essigsäureanhydrid. Nach zwei Stunden wird über einen Büchnertrichter abfiltriert. Die Probe wird anschließend im Trockenschrank bei 40 °C über Nacht getrocknet.

### 7.2.5 Versuch der Darstellung einer amorphen Form des Aspirin

Eine große Herausforderung lag in dem Versuch der Darstellung einer amorphen Form des Aspirin. Für die Herstellung des amorphen Zustandes gibt es eine Vielzahl von Methoden, von denen jedoch nur wenige universell anwendbar sind und die meisten nur für wenige Substanzen Bedeutung haben.

Die wichtigsten Methoden sind: Aufdampfen auf eine tiefgekühlte Oberfläche, sehr rasches abkühlen einer Schmelze unter ihren Erstarrungspunkt, schnelles Ausfällen aus Lösungen, amorphisieren kristalliner Stoffe durch starke mechanische Beanspruchung wie mahlen oder polieren, durch Bestrahlung mit energiereichen Teilchen wie Ionen oder Neutronen oder durch *Lyophilisation*<sup>11</sup>.

Für die Darstellung amorphen Aspirins wurde versucht, diese durch mechanischen Stress herzustellen. Die Durchführung erfolgte in einer Kugelmühle.

Es wurden jeweils 15 g Aspirin Form I und 15 g Aspirin Form AB vermahlen. Eine Überprüfung, ob sich amorphes Material gebildet hat, erfolgte mittels Pulverdiffraktometrie.

---

<sup>11</sup> Lyophilisation, umgangssprachlich auch als Gefriertrocknung bezeichnet ist eine schonende Methode Substanzen zu trocknen. Das Lösungsmittel wird im tiefgefrorenen Zustand mittels Hochvakuum verdampft. Die Lyophilisation wird heute sehr häufig bei der Herstellung von Pharmazeutika, Lebensmitteln und medizinischem Material wie Blutplasma angewendet.

Tabelle 2: Anwendung von mechanischem Stress

Probe	Mahldauer	1h	2h	4h	6h	10h	15h	20h	24h
<b>Aspirin Form I</b>	<b>Beobachtung</b>	Form I	Form I	Form I	Form I	Form I zusätzliche Signale im <i>PXRD</i> zu beobachten	Form I zusätzliche Signale im <i>PXRD</i> zu beobachten	Form I zusätzliche Signale im <i>PXRD</i> zu beobachten	Form I zusätzliche Signale im <i>PXRD</i> zu beobachten
<b>Aspirin Form AB</b>	<b>Beobachtung</b>	Form AB	Form AB	Form I	Form I	Form I	Form I zusätzliche Signale im <i>PXRD</i> zu beobachten	Form I zusätzliche Signale im <i>PXRD</i> zu beobachten	Form I zusätzliche Signale im <i>PXRD</i> zu beobachten
<b>Analytik</b>		<i>PXRD</i>	<i>PXRD</i>	<i>PXRD</i>	<i>PXRD</i>	<i>PXRD</i>	<i>PXRD</i>	<i>PXRD</i>	<i>PXRD</i>

Wie sich Tabelle 2 entnehmen lässt, führten die Vermahlungsversuche nicht zu dem gewünschten Erfolg.

Bei derjenigen Probe, die ausgehend von Form I nach Anwendung von 10 Stunden mechanischen Stress die Form I ergab, konnten zusätzliche Signale im *PXRD* gefunden werden. Diese Signale ließen keine genaue Zuordnung zu, legten aber den Verdacht nahe, dass es sich um Zersetzungsprodukte des Aspirin handelt. Es wurde außerdem ein sehr starker, beißender Geruch nach Essigsäure wahrgenommen, der diesen Verdacht untermauert. Nach 24 Stunden wurde der Versuch abgebrochen, da sich anschließend keine weiteren Einsichten abzeichneten.

Bei der Probe der Form AB wurde bereits nach einer Dauer von zwei Stunden mechanischem Stress eine Umwandlung festgestellt. Die Form AB hatte sich komplett in die Form I umgewandelt. Da in einer Kugelmühle extremer Druck herrscht, ist davon auszugehen, dass die Form AB drucksensibel ist. Auch bei dieser Probe der Form AB konnten Anzeichen für eine Zersetzung gefunden werden. Lediglich das Auftreten dieser Anzeichen trat etwas später ein als bei der Form I des Aspirin.

### 7.2.6 Probleme und Reproduzierbarkeit

Bei der wiederholten Durchführung der Synthesen wurde sehr schnell deutlich, dass nicht jeder Ansatz zum gewünschten Erfolg führte. So war es unverhofft für mehrere Monate nicht mehr möglich Aspirin Form AB durch die Umkristallisation aus Acetonitril zu erhalten. Aber auch bei den anderen Synthesewegen traten derartige plötzlich auftretende Reproduzierungsprobleme auf. Hierdurch wurde schnell klar, dass weitere systematische Kristallisationsversuche erfolgen mussten.

Um einen ersten Überblick über diese neuartigen Probleme zu bekommen, wurden die oben genannten Synthesewege, mit Ausnahme der Synthese unter Zuhilfenahme von Reaktionsbeschleunigern<sup>12</sup> und dem Versuch amorphes Aspirin zu erhalten, jeweils zehn Mal in einem kleinen Ansatz durchgeführt. Um Anhaltspunkte für die Reproduzierbarkeit mit größeren Ansätzen zu bekommen, wurden ebenfalls je zehn Ansätze mit der dreifachen<sup>13</sup> Ansatzgröße durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt. Diese Versuche waren notwendig, um eine objektive Übersicht über die Reproduzierbarkeit zu bekommen. Alle Versuche wurden unter identischen Rahmenbedingungen durchgeführt.

---

<sup>12</sup> Auf die Synthese unter Zuhilfenahme von Additiven wurde aufgrund der geringen Lagerstabilität verzichtet.

<sup>13</sup> Die dreifache Ansatzgröße wurde gewählt, um zu untersuchen, ob größere Eduktmengen und größere Apparaturen einen Einfluss auf das Ergebnis oder den allgemeinen Reaktionsablauf haben.

Tabelle 3: Versuche zur Reproduzierbarkeit

	Synthese von ASS AB aus Salicylsäure Vergleiche Kap. 7.2.2		Synthese von ASS AB aus Aspirin und Acetonitril Vergleiche Kap. 7.2.1		Synthese von ASS AB aus Aspirin und Essigsäureanhydrid Vergleiche Kap. 7.2.4	
Verwendete Chemikalien	Salicylsäure, Essigsäureanhydrid, Schwefelsäure, dest.Wasser		Aspirin, Acetonitril		Aspirin, Essigsäureanhydrid, dest.Wasser	
	kleiner Ansatz	dreifacher Ansatz	kleiner Ansatz	dreifacher Ansatz	kleiner Ansatz	dreifacher Ansatz
Ziel	Form AB		Form AB		Form AB	
Produkt	Form AB	Form AB	Form AB	Form AB	Form AB	Form AB
Reproduzierbarkeit  Es wurden jeweils 10 Versuche unter identischen Bedingungen durchgeführt. Angegeben ist die Zahl der Versuche, die zum gewünschten Produkt führten.	4	2	8	6	7	5
Untersuchungsmethoden	PXRD, HPLC, IR, DSC		PXRD, HPLC, IR, DSC		PXRD, HPLC, IR, DSC	



Die Auswertung der Versuche zeigte deutlich, dass die kleineren Ansätze durchweg erfolgreicher waren als die größeren Ansätze. Weiterhin wurde deutlich, dass die Synthese der Form AB aus Salicylsäure und Essigsäureanhydrid vergleichsweise selten gelang.

Eine wichtige Erkenntnis dieser Versuche war weiterhin die Tatsache, dass vermeintlich identische Reagenzien, welche von unterschiedlichen Herstellern stammten, dramatisch unterschiedliche Auswirkungen auf das Ergebnis hatten.

Dieses wurde deutlich, als zwischenzeitlich Reagenzien ausgingen und durch dasselbe Produkt eines anderen Herstellers ersetzt werden mussten.

Hierzu ein Beispiel.

Bei der Umkristallisation von Aspirin aus Acetonitril trat folgendes auf:

Bei Verwendung von Acetonitril, Hersteller *Acros*, *Lot Code* 569192 und Aspirin *Fluka*, *Lot Code* 1297856 gelang es in vier von fünf Ansätzen die Form AB zu erhalten.

Wurde nun der Hersteller des Edukt-Aspirins gewechselt, so lag die Erfolgsrate an Form AB bei null von fünf Ansätzen. Der einzige Unterschied war, dass das verwendete Aspirin nun von Sigma *Lot Code* 097K0095 stammte. Die anderen Parameter waren dieselben wie zuvor.

Diese Ergebnisse deuteten an, dass die komplette Syntheseplanung überarbeitet werden musste.

## Anwendung eines Designs als Lösungshilfe

Aufgrund der begrenzten Zeit und aus wirtschaftlichen Gründen wurde eine neue Strategie angewandt. Es wurde für die weiteren Syntheseschritte ein sogenanntes *Design*<sup>14</sup> entworfen.

So wurden Musterapparaturen für jeden Syntheseschritt zusammengestellt, in denen die nachfolgenden Synthesen durchgeführt wurden.

Jede der Musterapparaturen war drei Mal vorhanden (Apparatur 1-3) und alle Reaktionen wurden immer in allen drei Apparaturen parallel durchgeführt. Sämtliche zum Einsatz gekommenen Glasgeräte waren eindeutig einer der drei Apparaturen zuzuordnen. Nach der Versuchsdurchführung wurden die Glasgeräte mittels eines Kaliumhydroxid-Isopropanol-Bades gereinigt. Nach der Reinigung wurden die Glasgeräte mit destilliertem Wasser gespült. Sofort nach dem Trocknen im Trockenschrank bei 70 °C wurden die Aufbauten wieder zusammengesetzt. Alle Geräte, die vorher in Apparatur eins zum Einsatz kamen, wurden auch wieder in Apparatur eins verwendet usw.. Damit sollte die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht werden. Um die Einflussnahme von Sauerstoff oder Luftfeuchtigkeit während der Reaktion auszuschließen, wurde während der Versuchsdurchführung Argon durch die Apparatur geleitet. Nach der Umsetzung wurde der erhaltene Niederschlag abgenutscht und anschließend im Exsikkator über Calcium(II)chlorid für 12 Stunden getrocknet. Vor dem Trocknen wurde der Exsikkator für fünf Minuten mit Argon gespült.

---

<sup>14</sup> In der Regel kommt es bei Synthesen oftmals zu unerwünschten Problemen. Die Ergebnisse liegen nicht mehr innerhalb der gewünschten Zielwerte. Eine Möglichkeit die Synthese zu optimieren liegt in großen Reihenversuchen, in denen ein Parameter nach dem anderen ausgetauscht wird. Diese stochastische Syntheseoptimierung ist Zeit und Materialaufwändig.

Eine andere Methode ist das sogenannte „Design“. Hierbei werden auf den ersten Blick willkürliche Änderungen am Prozessablauf und bei den verwendeten Reagenzienkombinationen vorgenommen. Es wird nicht nur ein Parameter geändert, sondern mehrere. Ziel hierbei ist es einen sogenannten „sweet spot“ zu finden. Dieser sweet spot ist gefunden, wenn die Reaktion wieder zu dem gewünschten Produkt führt. Um Rückschlüsse zu erlauben, muss jedoch ein Parameter konstant sein. Dieses war bei den hier durchgeführten Versuchen die Salicylsäure. Variiert wurde der Hersteller des Essigsäureanhydrids und der Hersteller der Schwefelsäure.

Wird das gewünschte Produkt wieder erhalten, so kann das „Feintuning“ des Prozesses immer noch nach Stochastischen Gesichtspunkten optimiert werden.

Da jeder Experimentator gleiche Handlungsabläufe geringfügig unterschiedlich durchführt, mussten somit die Versuchsvorschriften weiter präzisiert werden. Diese Vorschriften sollen eventuellen Handlungsunsicherheiten vorbeugen. So entstanden für die Synthese der Form AB aus Salicylsäure und Essigsäureanhydrid genaue Arbeitsvorschriften, die keine eigenen Interpretationen mehr zuließen.

Die genauen Arbeitsvorschriften sind im Anhang dieser Arbeit eingefügt. Diese enthalten ebenfalls eine Übersicht über die verwendeten Geräte.

Eine Übersicht über die durchgeführten Versuche gibt die nachfolgende Tabelle.

Hersteller Salicylsäure und <i>Lot Code</i>	Hersteller Essigsäureanhydrid und <i>Lot Code</i>	Weitere zugesetzte Stoffe	Analytik	Ergebnis		
				Apparatur	Apparatur	Apparatur
				1	2	3
<i>Fluka 1171130</i>	<i>Acros A0257320</i>	Schwefelsäure (2), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	AB	AB	I
<i>Fluka 1171130</i>	<i>Alfa Aesar 10136104</i>	Schwefelsäure (4), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	AB	AB	AB
<i>Fluka 1171130</i>	<i>Fluka 1131689</i>	Schwefelsäure (1), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	I	AB	I
<i>Fluka 1171130</i>	<i>Fluka 1375343</i>	Schwefelsäure (1), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	AB	AB	AB
<i>Fluka 1171130</i>	<i>Sigma 03601BH</i>	Schwefelsäure (3), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	I	I	I
<i>Fluka 1171130</i>	<i>Sigma 09518 MH</i>	Schwefelsäure (1), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	I	I	AB
<i>Acros A0255895</i>	<i>Acros A0257320</i>	Schwefelsäure (2), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	I	I	I
<i>Acros A0255895</i>	<i>Alfa Aesar 10136104</i>	Schwefelsäure (4), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	AB	I	AB
<i>Acros A0255895</i>	<i>Fluka 1131689</i>	Schwefelsäure (2), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	AB	AB	AB

Acros A0255895	Fluka 1375343	Schwefelsäure (3), dest.Wasser	PXRD	AB	AB	I
Acros A0255895	Sigma 03601BH	Schwefelsäure (2), dest.Wasser	PXRD	AB	I	AB
Acros A0255895	Sigma 09518 MH	Schwefelsäure (3), dest.Wasser	PXRD	AB	AB	I
Alfa Aesar H01R012	Acros A0257320	Schwefelsäure (4), dest.Wasser	PXRD	I	I	I
Alfa Aesar H01R012	Alfa Aesar 10136104	Schwefelsäure (3), dest.Wasser	PXRD	I	I	I
Alfa Aesar H01R012	Fluka 1131689	Schwefelsäure (2), dest.Wasser	PXRD	I	I	I
Alfa Aesar H01R012	Fluka 1375343	Schwefelsäure (1), dest.Wasser	PXRD	AB	I	I
Alfa Aesar H01R012	Sigma 03601BH	Schwefelsäure (2), dest.Wasser	PXRD	I	AB	I
Alfa Aesar H01R012	Sigma 09518 MH	Schwefelsäure (3), dest.Wasser	PXRD	I	AB	AB
Riedel 80700	Acros A0257320	Schwefelsäure (4), dest.Wasser	PXRD	I	AB	I
Riedel 80700	Alfa Aesar 10136104	Schwefelsäure (4), dest.Wasser	PXRD	I	I	AB

<i>Riedel 80700</i>	<i>Fluka 1131689</i>	Schwefelsäure (3), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	AB	AB	AB
<i>Riedel 80700</i>	<i>Fluka 1375343</i>	Schwefelsäure (2), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	AB	AB	AB
<i>Riedel 80700</i>	<i>Sigma 03601BH</i>	Schwefelsäure (1), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	AB	AB	AB
<i>Riedel 80700</i>	<i>Sigma 09518 MH</i>	Schwefelsäure (1), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	AB	AB	I
<i>Lancaster 10005431</i>	<i>Acros A0257320</i>	Schwefelsäure (2), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	I	AB	AB
<i>Lancaster 10005431</i>	<i>Alfa Aesar 10136104</i>	Schwefelsäure (4), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	I	I	AB
<i>Lancaster 10005431</i>	<i>Fluka 1131689</i>	Schwefelsäure (1), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	AB	AB	I
<i>Lancaster 10005431</i>	<i>Fluka 1375343</i>	Schwefelsäure (3), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	AB	I	I
<i>Lancaster 10005431</i>	<i>Sigma 03601BH</i>	Schwefelsäure (2), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	AB	I	I
<i>Lancaster 10005431</i>	<i>Sigma 09518 MH</i>	Schwefelsäure (2), dest.Wasser	<i>PXRD</i>	I	AB	AB

Durch die akribische Dokumentation aller Handlungsabläufe und aller verwendeten Chemikalien war es möglich, einige weitere Rückschlüsse hinsichtlich der Syntheseoptimierung zu ziehen.

Es gab Reagenzienkombinationen die anscheinend die Bildung der Form AB begünstigten.

Es stellte sich im Nachhinein heraus, dass die verschiedenen Schwefelsäuren keinen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis hatten, so dass hier nicht weiter darauf eingegangen werden soll. Einen viel größeren Einfluss scheint die Verwendete Salicylsäure zu haben.

Bezogen auf den Hersteller der Salicylsäure ergab die Versuchsreihe folgendes Ergebnis:

Tabelle 4: Ausbeute an Form AB bei den Reihenkristallisationsversuchen

Hersteller	% der Versuche ergab Form AB
<i>Fluka</i>	55
<i>Acros</i>	61
<i>Alfa Aesar</i>	22
<i>Riedel</i>	72
<i>Lancaster</i>	50

Unter Berücksichtigung der Experimente, bei denen in allen drei Apparaturen die Form AB entstanden ist, stellte sich die Salicylsäure von *Riedel* als besonders geeignet dar. Hier wurde in 50% der Dreifachansätze die Form AB synthetisiert. Weitere Einzelexperimente mit der Salicylsäure von *Riedel* und dem Essigsäureanhydrid der Firma *Fluka* bestätigten die guten Resultate.

Da keine Hinweise vorlagen, worin sich die Edukte der verschiedenen Hersteller unterscheiden, wurden alle Edukte mittels *HPLC*-Analytik und Gaschromatographie untersucht.

Die Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf Verunreinigungen oder Abbauprodukte. Es ist nicht geklärt, warum die Salicylsäure von *Riedel* bessere Ergebnisse liefert als z.B die Salicylsäure von *Alfa Aesar*.



Abbildung 35: Apparatur zur Umkristallisation von ASS aus Essigsäureanhydrid



### 7.3 Erhöhen der Synthesemengen

Eine weitere Zielsetzung der Dissertation war es, größere Mengen der Aspirin Form AB herzustellen. Diese größeren Mengen sollten anschließend genau charakterisiert werden. Da die bis jetzt beschriebenen Synthesen in einem verhältnismäßig kleinen Maßstab durchgeführt wurden, war es wichtig herauszufinden, ob ein direktes Erhöhen der Edukte möglich war, oder ob Variationen der Vorschriften erforderlich sein würden.

Bei den ersten Versuchen wurde analog der Vorschriften im Kapitel 7.2.2 vorgegangen. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus den Reihenkristallisationsversuchen wurde Salicylsäure der Firma *Riedel* Lot Code 80700 und Essigsäureanhydrid von *Fluka* Lot Code 1131689 verwendet. Jedoch wurde versucht, die Mengen jeweils zu verdoppeln. Falls die Synthese zum gewünschten Ergebnis führen würde, sollten die Mengen vervierfacht werden usw. .

Es war jedoch nicht möglich, über eine Ansatzgröße von 11,2 g Salicylsäure hinaus zur Form AB zu kommen. Um größere Mengen des gewünschten Produktes herzustellen, scheidet demnach das Syntheseverfahren gemäß Abschnitt 7.2.2 aus.

Bei der Darstellung der Form AB durch Umkristallisation von Aspirin aus Essigsäureanhydrid hingegen war es möglich, 120 g Aspirin in einem Ansatz zur Form AB umzuwandeln. Dieses Verfahren war demnach geeignet, um die Mengen der Form AB zu liefern, die für die weiteren Untersuchungen nötig waren.

### 7.3.1 ASS 120 g Herstellung, achtfacher Ansatz

ASS AB Herstellungsvorschrift für die Probe ASS\_KW22

Einwaage: 120 g ASS (*Fluka*) + 160 mL Essigsäureanhydrid plus 4 Tr. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (konz.) + 12 mL Essigsäure werden in dieser Reihenfolge in einen Rundkolben gegeben. Der Rundkolben wird im Ölbad bei einer Badtemperatur von 100 °C solange gerührt, bis sich alle ASS-Kristalle gelöst haben (ca. 10 bis 15 min nach Erreichen der Temperatur von 100 °C). Wenn sich alles ASS gelöst hat, wurde die Mischung für 15 min. bei Raumtemperatur belassen. Anschließend wurden 600 mL VE-Wasser, die zuvor für 15 min bei 0 °C gekühlt wurden, zu der Mischung gegeben. Es sollte versucht werden, die Essigsäureanhydrid-Aspirin-Lösung mit dem Wasser zu unterschichten. Nach 2 Stunden wird ohne zu rühren über einen Büchnertrichter abfiltriert. Die Probe wird anschließend im Trockenschrank bei 40 °C über Nacht getrocknet.

### 7.3.2 Verwendete Chemikalien

Da sich die Synthesen wie beschrieben als sehr empfindlich hinsichtlich des Eduktherstellers erwiesen, sind in Tabelle x die verwendeten Chemikalien mit den wichtigsten Eckdaten aufgeführt.

Tabelle 5: Verwendete Chemikalien zur Synthese der Form AB

Bezeichnung	Hersteller	Lot	Reinheit	Art.Nr.	Bezeichnung
Salicylsäure	Fluka	1171130	>99%	84210	S001
Salicylsäure	Acros	A0255895	>99%	147700010	S002
Salicylsäure	Alfa Aesar	H01R012	>99%	30782	S003
Salicylsäure	Riedel-de Haen	80700	>99%	27301	S004
Salicylsäure	Lancaster	10005431	>99%	3985	S005
ASS	Sigma	096K0104	>99%	A5376	Ass001
ASS	Sigma	097K0095	>99%	A5376	Ass002
ASS	Bayer	70924554	>99%		Ass003
ASS	Alfa Aesar	10117528	>99%	A12488	Ass004
ASS	Fluka	1297856	>99%	1459	Ass005
ASS	Fluka	1352032	>99%	1459	Ass006
Essigsäureanhydrid	Acros	A0257320	>99%	149490025	E001
Essigsäureanhydrid	Alfa Aesar	10136104	>99%	L04295	E002
Essigsäureanhydrid	Fluka	1131689	>99%	45830	E003
Essigsäureanhydrid	Fluka	1375343	>99%	45830	E004
Essigsäureanhydrid	Sigma	03601BH	>99%	A6404	E005
Essigsäureanhydrid	Sigma-Aldrich	09518MH	>98%	24,284-5	E006
Acetonitril	Acros	569193	>99%	325730025	AN001

## 8 Charakterisierung der Form AB

Die Charakterisierung der Form AB erfolgte zum Teil schon in der Literatur<sup>[7]</sup>. 2007 war die Zeit jedoch sehr begrenzt, so dass nicht alle Untersuchungen zur Gänze abgeschlossen werden konnten. Auch wurden damals verschiedene Proben aus verschiedenen Ansätzen für die Charakterisierung verwendet. Die im Laufe dieser Arbeit durchgeführten analytischen Untersuchungen erfolgten an der Probe der Form AB Probenbezeichnung ASS AB KW22<sup>15</sup>. Als Vergleichssubstanz diente die bekannte Form I des Aspirin. Dafür wurde bei allen Vergleichsmessungen die Probe ASS *Bayer* mit der Chargenbezeichnung *Bayer* 120/880 verwendet. Um eine bessere Aussagekraft der Untersuchungen zu gewährleisten, wurden, sofern nicht explizit erwähnt, alle Untersuchungen zur Charakterisierung der Form AB an dieser Probe vorgenommen. Darüber hinaus wurden nun auch weitergehende analytische Methoden als in der Literatur<sup>[7]</sup> verwendet.

Sofern nicht anders erwähnt, erfolgten alle Charakterisierungen an der Universität Duisburg-Essen. Die Proben wurden möglichst zeitnah nach der Synthese untersucht. Eine Ausnahme hiervon bildeten lediglich die Lagerversuche, die in genau gestaffelten Zeitabständen untersucht wurden. Siehe hierzu auch Kapitel 10.2.

---

<sup>15</sup> Die Probe ASS Form AB KW22 wurde analog der Vorschrift 5.4.1 hergestellt.

## 8.1 PXRD

Zur Identifizierung von Festkörpern kommt generell der Pulverdiffraktometrie eine besondere Rolle zu. Neben einer hohen Benutzerfreundlichkeit bei der Anfertigung der Pulverdiffraktogramme ist eine große Vielseitigkeit der Methode gegeben. Für die Anfertigung eines Pulverdiffraktogrammes ist nur sehr wenig Probenmaterial erforderlich, sofern mit der Durchstrahltechnik in Kapillare bzw. mit Folien gearbeitet wird. Des Weiteren wird das Probenmaterial nicht verändert oder gar vernichtet, so dass es für weitere Untersuchungen verwendet werden könnte.<sup>[60,61]</sup> Je nach Anwendung kommen zwei Techniken in Frage, die *Brag Brentano* und die *Debye-Scherrer* Geometrie, die je nach Anwendungsgebiet bevorzugt werden, siehe unten.

Diese Vorteile machen die Pulverdiffraktometrie sehr weit einsetzbar.

- Metallurgie:
  - Zusammensetzung, Homogenität, Textur
- Pharmaindustrie:
  - Zusammensetzung, Homogenität, Temperaturstabilität, Polymorphie,
- Halbleiterindustrie:
  - Textur und Spannung
- Baustoffindustrie:
  - Zusammensetzung, Homogenität, Teilchengröße
- Beschichtungen/Filme:
  - Dicke, Zahl der Schichten, Rauigkeit, Kristallinität

Im Gegensatz zu einkristallographischen Untersuchungen benötigt die Pulverdiffraktometrie in der Regel keine aufwendigen Präparations- oder Vorbereitungstechniken.

Eine Voraussetzung für die Anfertigung von Pulverdiffraktogrammen ist, dass die Probe regellos, d.h. ohne Vorzugsorientierung der Kristalle vorliegt, da sonst das Verhältnis der Intensitäten nicht konform ist.

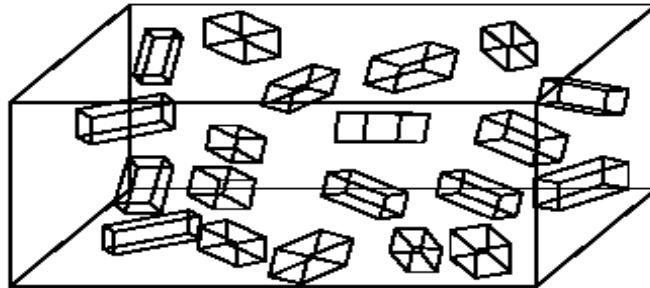


Abbildung 36: Schematische Darstellung einer regellos geordneten Probe für die Pulverdiffraktometrie <sup>[61b]</sup>

Ein Pulverdiffraktogramm kann für eine kristalline Phase als charakteristisch und individuell angesehen werden. Zwei verschiedene Polymorphe eines Wirkstoffes weisen in der Regel völlig unterschiedliche Pulverdiffraktogramme auf. Somit ist es im Laboralltag relativ einfach möglich ähnliche Substanzen zu unterscheiden.

Bei der Aufnahme von Pulverdiffraktogrammen gibt es zwei verbreitete Techniken.

- *Bragg-Brentano* Geometrie <sup>[62,63]</sup>
  - Hierbei wird eine Probe in eine Vertiefung eines Probenhalters gegeben. Der Röntgenstrahl trifft auf die Probe und wird gebeugt. Der Detektor registriert die von der Probenfläche abgebeugte Röntgenstrahlung. Häufig wird diese Messtechnik auch mit den Begriffen Reflektions- oder Rückstrahlgeometrie bezeichnet. Der Vorteil dieser Methode ist die im Vergleich zur Transmissionstechnik höheren Signalintensität. Diese beruht auf der größeren Probenmenge, die vom Röntgenstrahl getroffen wird.

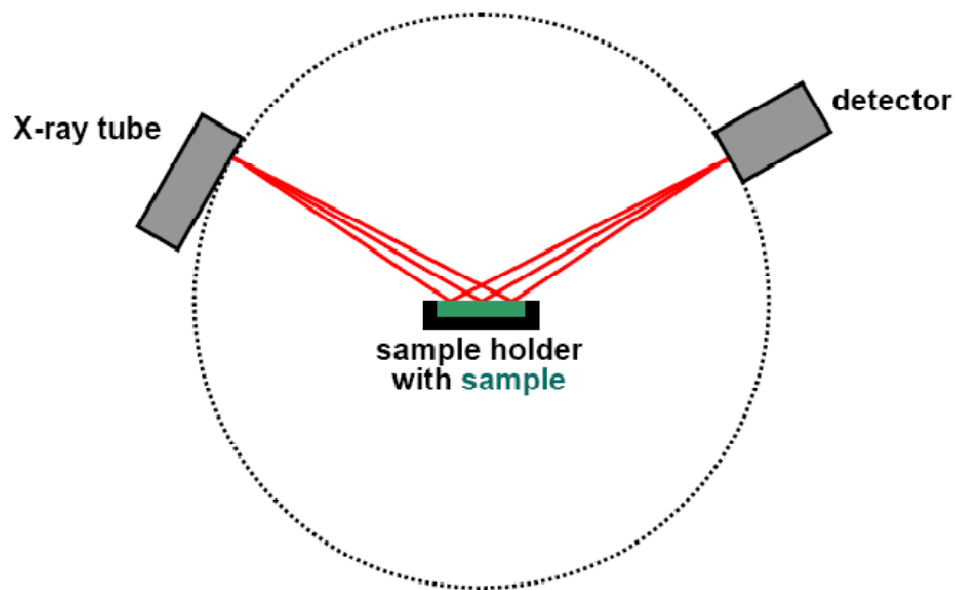


Abbildung 37: Messanordnung bei der Reflektionsmessung<sup>[61b]</sup>

- Transmissionsgeometrie, *Debye-Scherrer* Geometrie<sup>[62,63]</sup>
  - Hierbei wird die zu untersuchende Probe in einer Kapillare oder mit Hilfe zweier röntgentransparenter Folien in einem Probenhalter präpariert. In der Regel rotiert der Probenhalter um möglichst viele Netzebenen in Reflexionsstellung zu bringen. Aufgrund der geringeren Probenmenge, die der Röntgenstrahl trifft, sind die Signalintensitäten geringer als bei der *Bragg-Brentano* Geometrie.

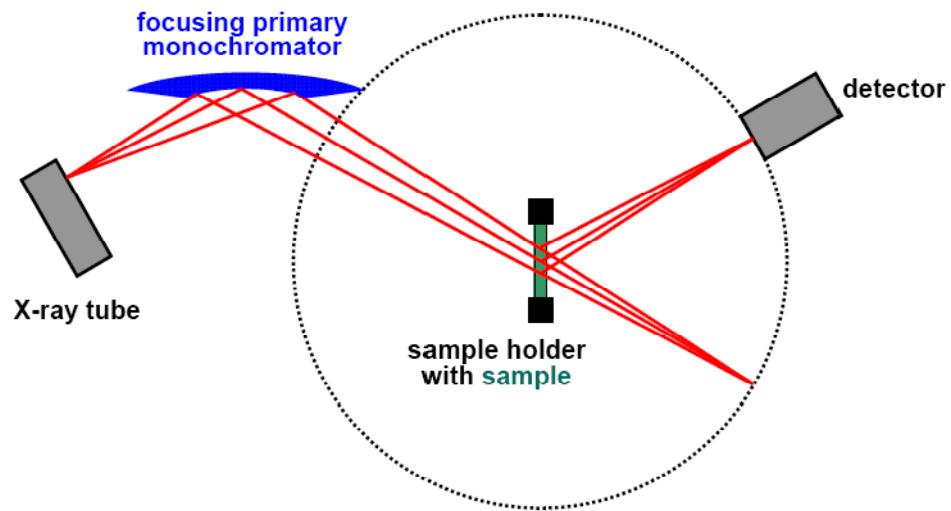


Abbildung 38: Transmissions-Messanordnung<sup>[61b]</sup>

Die Signallagen innerhalb eines Pulverdiffraktogramms werden üblicherweise in  $2\theta$  - oder  $d$ -Werten angegeben, sie werden durch die Zellmetrik des Kristallgitters und die Raumgruppensymmetrie bestimmt.

Die in dieser Arbeit verwendeten Pulverdiffraktogramme wurden alle in Transmissionstechnik aufgenommen. Die Gerätespezifikationen sind in Kapitel 14.1.1 zu finden.

### 8.1.1 Unterschiede der Formen I und II im Pulverdiffraktogramm

Ein Pulverdiffraktogramm der Form I ist in Abbildung 39 wiedergegeben.

Vergleicht man das Pulverdiffraktogramm der Form I und der Form AB miteinander, so sind sie auf den ersten Blick überraschend ähnlich.

Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass sich die Form AB lediglich anhand von drei diagnostischen Signalen von der Form I unterscheidet. Diese Peaks liegen bei  $15,9^\circ$ ,  $19,9^\circ$  und  $25,5^\circ 2\theta$ . In der Abbildung 40 sind diese drei Signale besonders gekennzeichnet.



Aufgrund dieser drei signifikanten Signalunterschiede der Form AB ist es relativ einfach möglich die beiden polymorphen Formen voneinander zu unterscheiden.

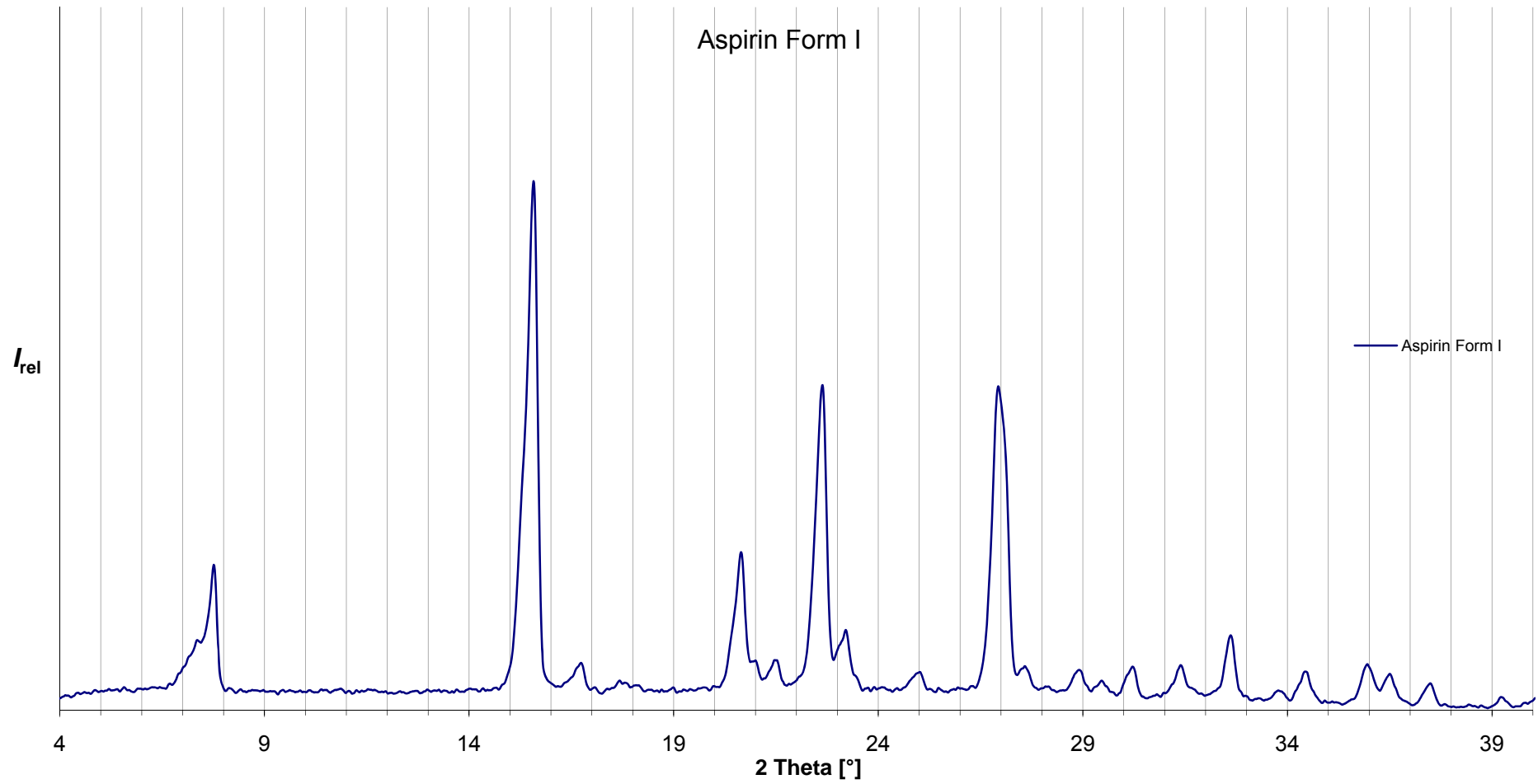


Abbildung 39: Aufgenommen Pulverdiffraktogramm Aspirin Form I (Probe *Bayer*)

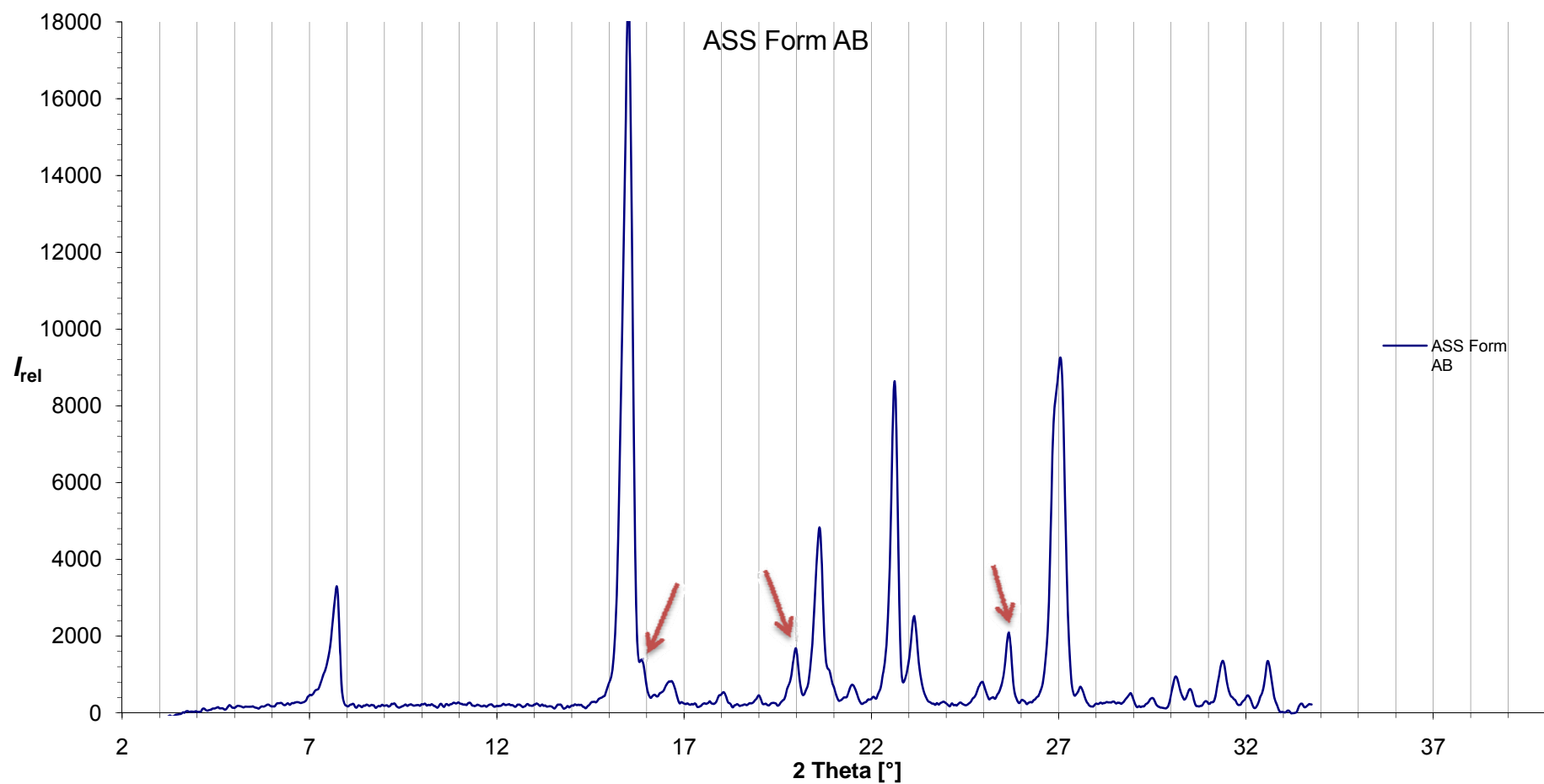


Abbildung 40: Aufgenommenes Pulverdiffraktogramm Aspirin Form AB, Probe ASS-AB-KW22. Die Probe weist einen mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR bestimmten Gehalt von 85% Form II auf.

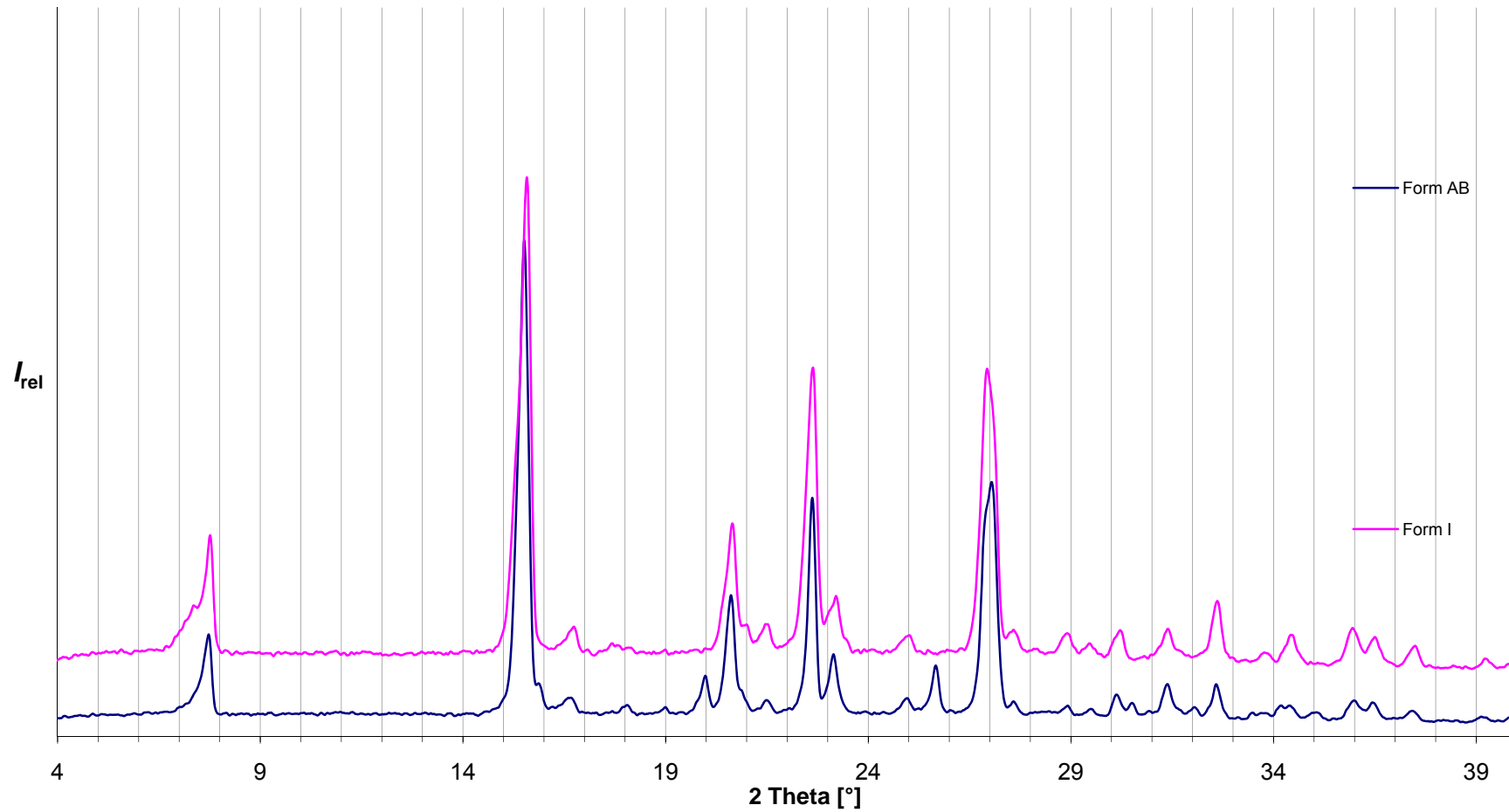


Abbildung 41: Vergleich Aspirin Form I mit Form AB. Deutlich sind die zusätzlichen Signale der Form AB bei 15,9, 19,9 und 25,6 °2 Theta gegenüber der Form I zu erkennen.

## 8.2 Infrarot-Spektroskopische Untersuchungen

Ziel der infrarotspektroskopischen Untersuchungen war es herauszufinden, ob und inwiefern die polymorphe Form AB sich von der bisher bekannten Form I unterscheidet. Im Laufe der Untersuchungen wurde deutlich, dass die Form AB wenig druckstabil ist. Bei der Anfertigung von *KBr*-Presslingen für die Messungen verringerten sich bei einer anschließenden Kontrolle die Anteile der hypothetischen Form II im Pulverdiffraktogramm. Aus diesem Grund wurden verschiedene Verfahren zur Aufnahme des Infrarotspektrums gewählt, die es gestatteten ein Infrarotspektrum aufzunehmen, ohne vorher Druck auf die zu untersuchende Substanz auszuüben.

Die geringe Druckstabilität der Form AB lässt sich folgendermaßen begründen<sup>[64,65]</sup>:

Ist die freie Reaktionsenthalpie  $\Delta G$  für die Umwandlung der Struktur einer Verbindung in eine andere Verbindung positiv, so wird die Struktur als thermodynamisch stabil bezeichnet.  $\Delta G$  ist von der Temperatur  $T$ , der Umwandlungsentropie  $\Delta S$  und der Umwandlungsenthalpie  $\Delta H$  abhängig.  $\Delta H$  und  $\Delta S$  wiederum sind druck- und temperaturabhängig. Aus diesem Grunde kann eine Struktur nur innerhalb eines bestimmten Druck- und Temperaturfensters stabil sein. Durch die geeignete Variation von Druck und/oder Temperatur wird  $\Delta G$  zugunsten einer anderen Struktur negativ. Dann kommt es zur Phasenumwandlung. Bei der Form AB des Aspirins handelt es sich um eine Phasenumwandlung von einer festen in eine andere feste Modifikation, die Form I.

Aufgrund der thermodynamischen Beziehungen

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$$\Delta H = \Delta U + p\Delta V$$

ist es möglich, nachstehende Regeln für die Temperatur- und die Druckabhängigkeit für thermodynamisch stabile Strukturen anzugeben:

1. Eine höhere Temperatur begünstigt Strukturen mit geringerer Ordnung. Deren Bildung ist mit einer positiven Umwandlungsentropie  $\Delta S$  verbunden. Der Wert von  $\Delta G$  hängt dann in erster Linie von  $T\Delta S$  ab.
2. Eine Erhöhung des Druckes  $p$  begünstigt somit Strukturen mit einem geringeren Volumen. D.h. die Dichte ist höher, weil ihre Bildung mit einer Volumenabnahme (negatives  $\Delta V$ ) verbunden ist. Somit nimmt  $\Delta H$  einen negativeren Wert an. Aus diesem Grund ist beispielsweise Diamant (Dichte  $3,51 \text{ g cm}^{-3}$ ) bei höheren Drücken stabiler als Graphit (Dichte  $2,26 \text{ g cm}^{-3}$ ).

Somit ergibt sich, das Aspirin Form AB eine geringere Dichte aufweisen sollte, als die Form I des Aspirin. Da es sich bei der Form AB um ineinander verwachsene Domänen der Form I mit der hypothetischen Form II handelt, sind die Phasengrenzen als Übergangszonen für die geringere Dichte verantwortlich. In diesen Bereichen ist es nicht möglich eine exakte Dichte für die Form AB zu bestimmen. Der Anteil der hypothetischen Form II variiert zudem bei unseren Untersuchungen von 5% hypothetischer Form II bis 80% hypothetischer Form II siehe auch Kapitel 8.4.1.

Aufgrund der obigen Erkenntnisse wurden folgende Verfahren angewendet um Infrarotspektren von der Form AB aufzunehmen.

- Klassisches Pressling-Verfahren mit KBr

Hierbei wurde die zu untersuchende Probe mit *KBr* verpresst. Der verwendete Druck wurde jeweils variiert, um sicherzustellen, dass keine Umwandlung der Form AB in die Form I erfolgte. Es wurde mit einem Druck von  $500 \text{ kg/cm}^2$  begonnen, da hier gerade noch eine Tablette zu erhalten war. Der Druck wurde dann bis  $10.000 \text{ kg/cm}^2$  erhöht. Neben dem Druck hat auch die Presszeit einen erheblichen Einfluss auf die Umwandlung der Form AB in die Form I. Aus diesem Grund wurden weitere Versuche durchgeführt, in denen neben dem Druck, auch die Presszeit variiert wurde.

- Verreibung der Probensubstanz mit Nujol

Es wurden 5 mg Aspirin Form AB mit einem Tropfen Nujol vermischt. Anschließend wurden die Proben vermessen. Da dieses Verfahren völlig ohne mechanischen Stress auskommt, ist davon auszugehen, dass keine Umwandlung der Form AB in die Form I stattfindet. Nujol gehört zur Gruppe der Paraffine; damit ist Nujol weitgehend inert gegen Reaktionen mit des Aspirin.<sup>16</sup>

---

<sup>16</sup> Da Nujol selbst Absorptionen im infraroten Bereich (2950-2750(s), 1465-1450(m), 1380-1370(m), 620(w) verursacht (durch CH<sub>2</sub> und CH<sub>3</sub> Schwingungen.), wurden zur endgültigen Beurteilung der Substanz beide Aufnahmetechniken herangezogen

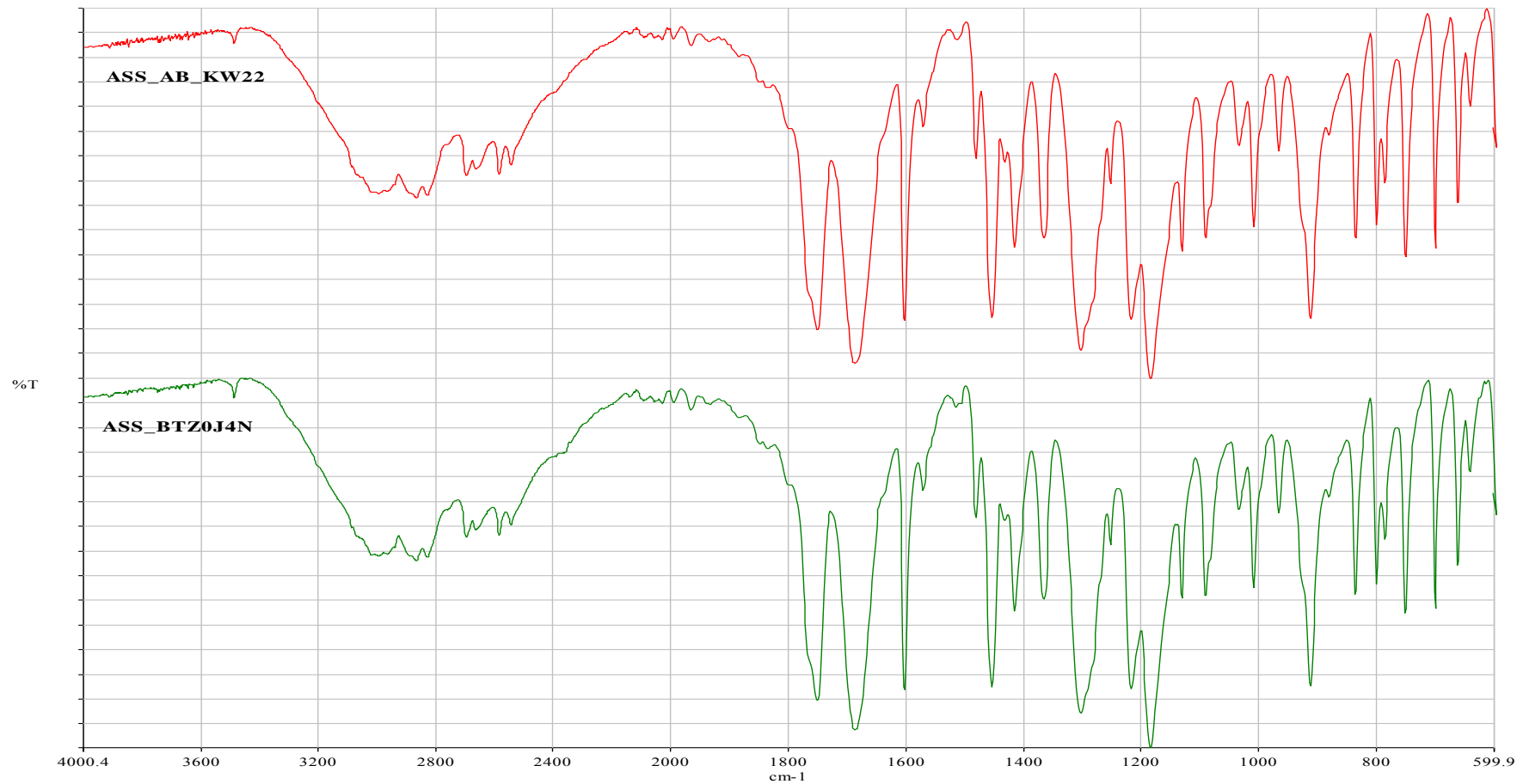


Abbildung 42: Vergleich der Infrarotspektren Form AB (Probenbezeichnung ASS AB KW22) mit Form I (Probenbezeichnung ASS BTZ0J4N) Die Proben wurden mit KBr bei 500 kg/cm<sup>2</sup> für 15s verpresst.



Auswertung:

Die Infrarotspektren der Form AB und der Form I des Aspirin sind als identisch zu betrachten.

In beiden Spektren findet sich bei  $3000\text{ cm}^{-1}$  bis  $2500\text{ cm}^{-1}$  eine breite Bande, die von den Valenzschwingungen der gesättigten Kohlenwasserstoffe der Seitenkette des Aspirin als auch der Carbonylfunktion erzeugt wird. Von den Deformationsschwingungen der aromatischen Wasserstoffatome rührt die Bande bei  $1600\text{ cm}^{-1}$ . Bei  $1450\text{ cm}^{-1}$  erkennt man die Deformationsschwingung der Methylgruppe. Die Signale im Bereich von  $1200\text{ cm}^{-1}$  stammen von der Estergruppe. Die Bande bei  $755\text{ cm}^{-1}$  bestätigt die Existenz der vier benachbarten H-Atome im aromatischen System<sup>[64]</sup>.

Da die Form AB aus ineinander verwachsenen Domänen besteht, die aus der Form I und der hypothetischen Form II bestehen, wird deutlich, warum in den Infrarotspektren keine Unterschiede erkennbar sind. Wie in Abbildung 43 und Abbildung 44 zu sehen, unterscheiden sich die Nachbaratome bei den Katemeren und den Dimeren fast nicht; in beiden Fällen sind die Moleküle über  $\text{C}(\text{Methyl})-\text{H}\cdots\text{O}=\text{(Carbonyl)}$  verknüpft.

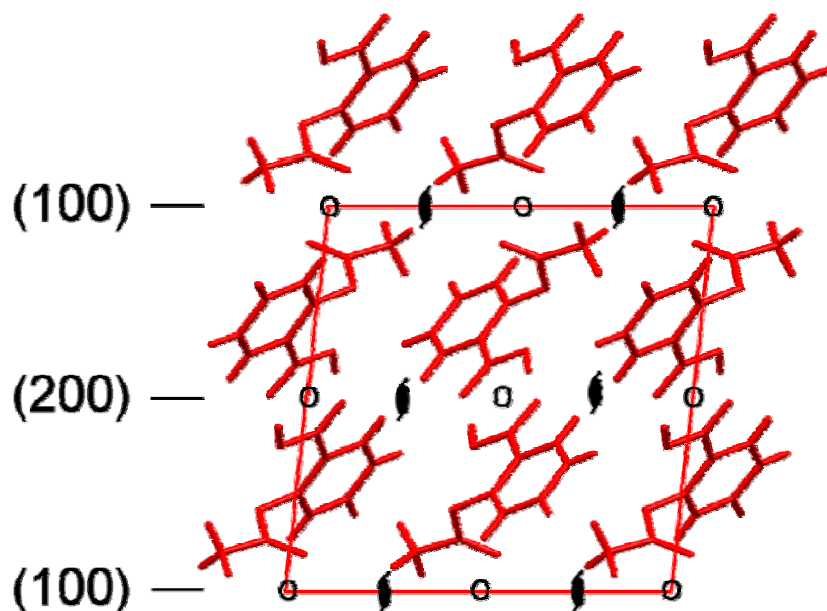


Abbildung 43: Anordnung in der Elementarzelle bei der Form I

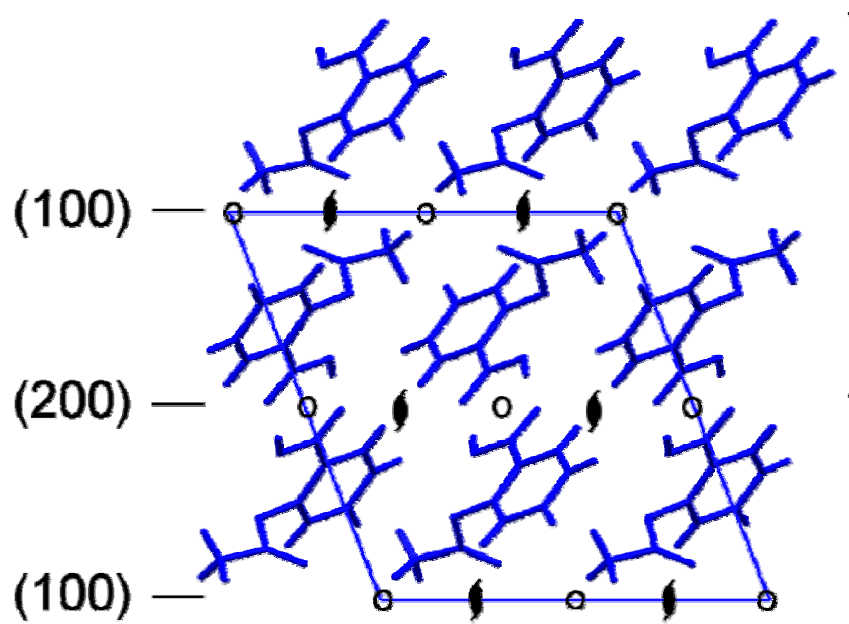


Abbildung 44: Anordnung in der Elementarzelle bei der Form II

Dieses Ergebnis steht damit klar im Widerspruch zu den Untersuchungen von *Zaworotko et al.* So gaben die Autoren an, dass bei der von Ihnen gefundenen Form II des Aspirins ein deutlicher Unterschied zu Form I im Infrarotspektrum vorhanden war (siehe auch Abbildung 20: Infrarotspektren: Vergleich der Form II nach Zaworotko mit der bekannten Form I.). Dies ist als Indiz dafür zu werten, dass die von *Zaworotko et al.* gefundene „polymorphe Form“ nicht die hier beschriebene Form AB des Aspirin ist.

### 8.3 Thermoanalytische Untersuchungsmethoden

Bei den thermoanalytischen Untersuchungsmethoden, zu der die *DSC* und die *Thermomikroskopie* gehören, handelt es sich um Verfahren die zur Bestimmung des Schmelzbereiches von Proben verwendet werden können. Bei der Dynamischen Differenz Kalorimetrie erfolgt eine Messung von abgegebener und aufgenommener Wärmemenge beim Erwärmen bzw. Abkühlen. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist es, dass Phasenübergänge während des Aufheiz- oder Abkühlungsvorgangs registriert bzw. beobachtet werden können.

Wie bereits in Kapitel 5.1 erwähnt, sind im *Beilstein*, mit Stand vom 01.10.2009 43 verschiedene Schmelzpunkte für den Wirkstoff Aspirin angegeben. Diese Schmelzpunkte liegen in einem Bereich zwischen 100 °C und 143 °C.

Für die thermomikroskopischen Untersuchungen wurde ein *Kofler*-Heiztisch in Verbindung mit einem BX 40 Lichtmikroskop der Firma *Olympus*, sowie ein *Kofler*-Heiztischmikroskop der Firma *Reichert* verwendet. Durch die direkte Beobachtung der Probe bietet die Thermomikroskopie die Möglichkeit, die Versuchsparameter, wie zum Beispiel Temperaturrampe, und die Vergrößerungsparameter der jeweiligen Fragestellung anzupassen. Die Reversibilität eines Prozesses kann direkt getestet werden, indem man die Probe zyklisch erwärmt, abkühlt und wieder aufheizt. Hiermit lassen sich auch Rückschlüsse auf einen möglichen Wassergehalt der Proben ziehen, vor allem wenn man die Probe mit Paraffinöl abdeckt und auf Blasenbildung achtet. Außerdem ermöglicht die Thermomikroskopie die Bestimmung des exakten thermodynamischen Schmelzpunkts durch Einstellung des Phasengleichgewichtes flüssig/fest.<sup>[66]</sup> Durch Verwendung von polarisiertem Licht kann man Aussagen über die Kristallqualität der beobachteten Probe machen und sogar Polymorphe voneinander unterscheiden. Durch Verwendung von gekreuztem linear polarisiertem Licht kann man in Schmelzfilmen Kristallisationsprozesse und Festphasenumwandlungen besonders gut erkennen. Mit Hilfe der Thermomikroskopie konnte der gleiche

Unterschied zwischen den Schmelzpunkten der beiden polymorphen Modifikationen festgestellt werden, wie mit dem *DSC*-Untersuchungen.

So konnte für die Form I ein Schmelzpunkt von 139 °C und für die Form AB einer von 130 °C ermittelt werden.

#### Ergebnisse:

Bei den Aufnahmen am Thermomikroskop in Siliconöl konnte beim Aufheizen keine Abgabe von Kristallwasser beobachtet werden. Dies entspricht auch den Beobachtungen mittels *DSC*. Unter dem Thermomikroskop konnte weiterhin festgestellt werden, dass sich die beiden Modifikationen des Aspirin optisch kaum unterscheiden. Lediglich die Kristalle der Form AB sind deutlich kleiner als die der Form I. Beide bilden farblose Kristalle, die auch in ähnlicher Morphologie kristallisieren. Unter polarisiertem Licht konnten keine Polymorphe unterschieden werden. Dies spricht ebenfalls für die Annahme der verwachsenen Domänen und nicht für eine Mischung aus Kristallen der Form I und II.

Die *DSC*-Untersuchungen wurden im Wesentlichen zur Ermittlung des Schmelztemperaturbereiches durchgeführt. Siehe hierzu Abbildung 45 und Abbildung 46. Die *DSC*-Messungen der Form I und der Form AB unterscheiden sich lediglich im Schmelzbereich. Sowohl beim Aspirin Form I wie auch bei der Form AB ist jeweils ein endothermes Signal zu beobachten. Eine Phasenumwandlung während des Aufheizvorganges konnte nicht beobachtet werden.

Es gab weder bei den *DSC*- noch bei den thermomikroskopischen Untersuchungen Hinweise auf eine Zersetzung des Produktes.

Tabelle 6: DSC Vergleich Aspirin Form I und Aspirin Form AB

<b>Probe</b>	<b>Onset- Temperatur [°C]</b>	<b>Peak- Temperatur [°C]</b>	<b>Peak-Fläche ( [uVs/mg])</b>
Peak-Nr.	1	1	1
ASS Form I	139,1 °C	144,6 °C	419,4
ASS Form AB KW22	130,3 °C	138,5 °C	480,6

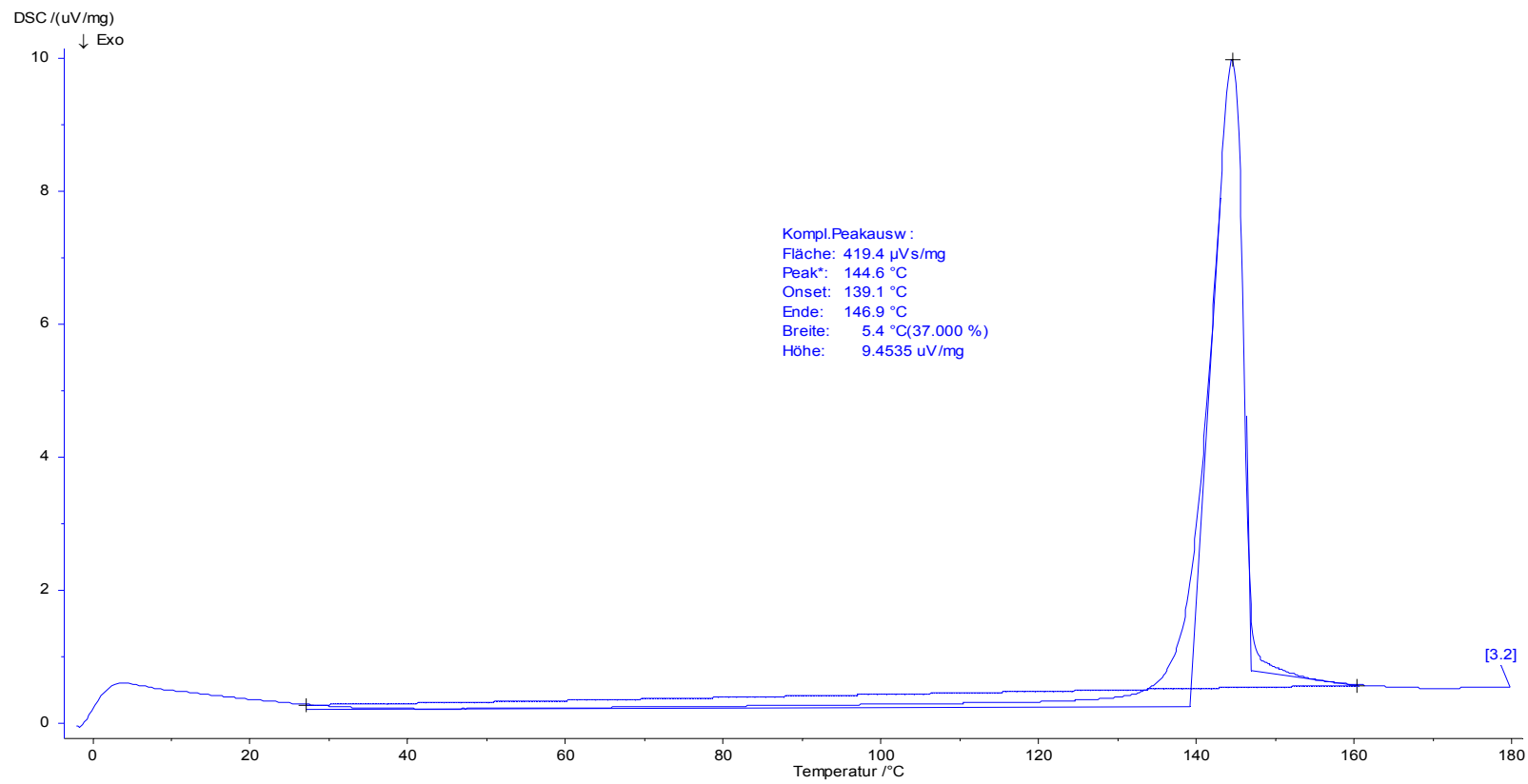


Abbildung 45: DSC Aspirin Form I (Probe *Bayer*)

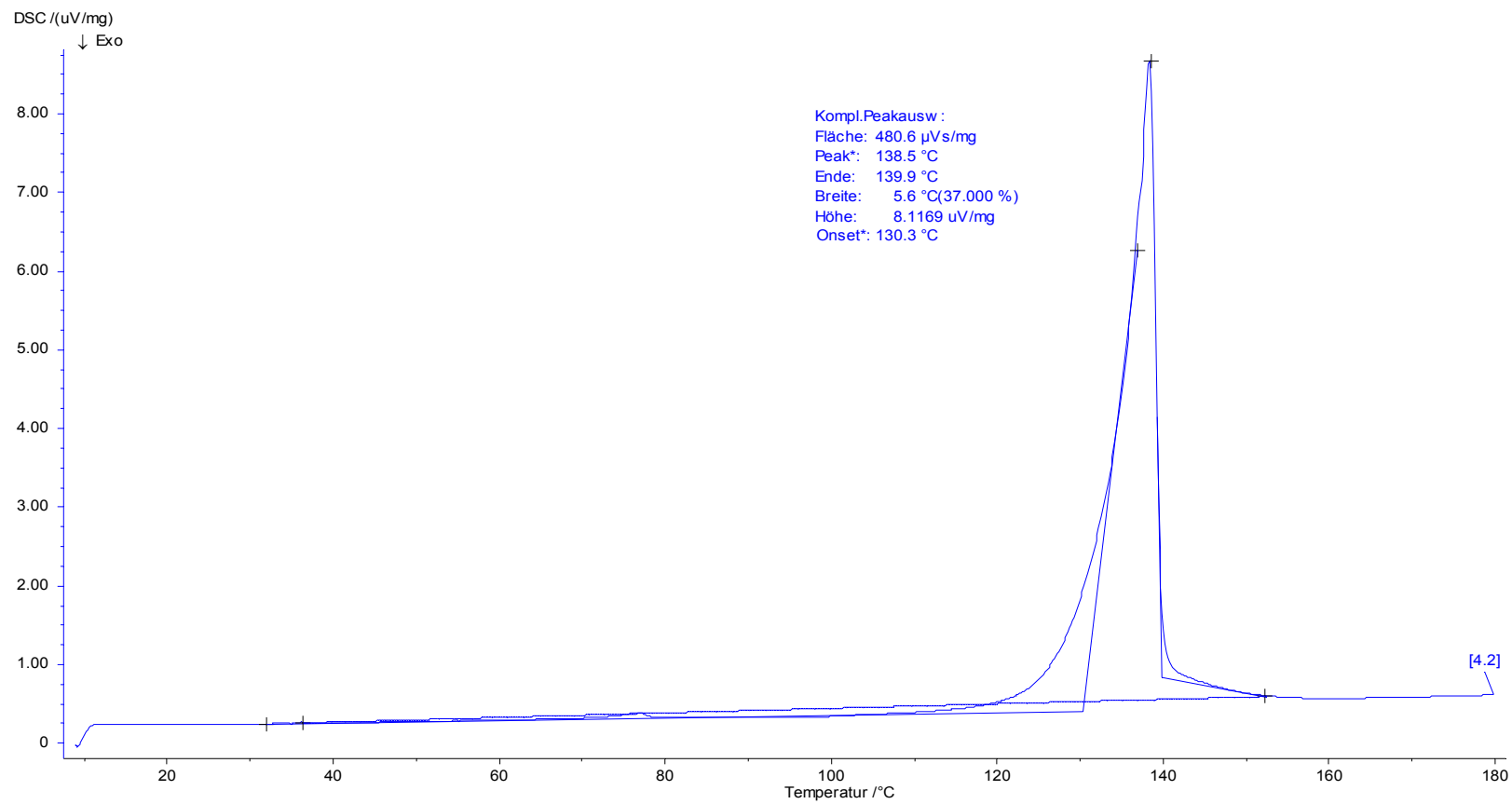


Abbildung 46: DSC Aspirin Form AB (Probe ASS AB KW 22)

## 8.4 NMR-spektroskopische Untersuchungen<sup>[7]</sup>

### 8.4.1 Festkörper NMR

Wie bereits in der Literatur<sup>[7]</sup> beschrieben, war es möglich, den Gehalt an hypothetischer Form II in der Form AB mittels Festkörper-NMR-Untersuchungen zu bestimmen.

Ziel der Messungen war zum einen die Unterscheidung der Polymorphe I und AB mittels Festkörper-NMR und zum anderen die Untersuchung der Quantifizierbarkeit der Proben (Form AB), die Form I und II enthalten. Neben den isotropen Signalen beobachtet man gerade für die aromatischen und die Carbonyl-Kohlenstoffe eine Reihe von Rotationsseitenbanden. Experimente an Aspirin Form I haben gezeigt, dass isotrope Signale bei 171,3, 169,2, 152,4, 138,0, 134,2, 127,2, 124,9, 121,5 und 19,0 ppm zu erwarten sind.

In der im Folgenden exemplarisch diskutierten Probe der Form AB des Aspirin wurden nun zusätzliche Signale gegenüber der Form I des Aspirin beobachtet. Es wurde eine Resonanz im Bereich der Carbonyl-Kohlenstoffatome detektiert; allerdings ist dieses Signal spektral nicht gut von den Form-I-Signalen getrennt. Deutlicher für die Unterscheidung wird die Existenz der Form II im Bereich um 20 ppm. Hier wird ein zusätzliches Signal bei 19,7 ppm beobachtet, das aufgrund seiner Linienbreite gut vom Methylsignal der Form I zu unterscheiden ist. Siehe hierzu auch die Ausschnittvergrößerung in Abbildung 49.



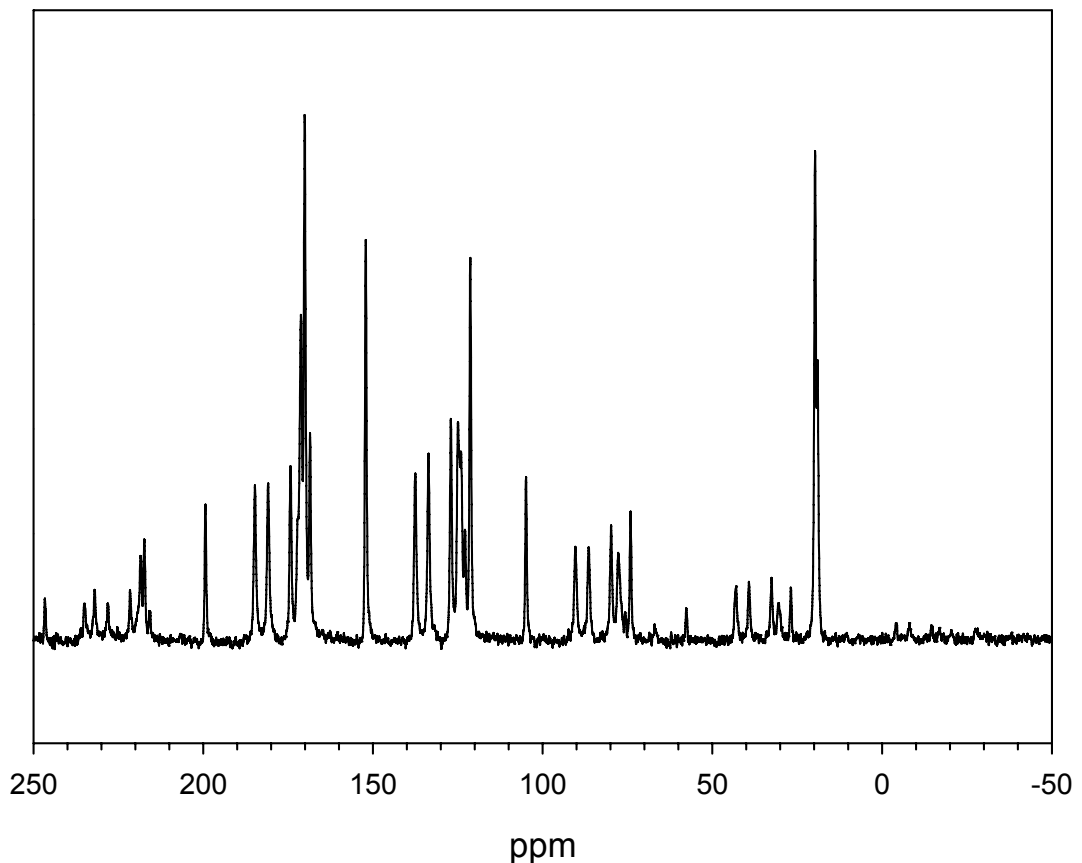


Abbildung 47: Festkörper NMR Aspirin Form AB (Probe ASS AB KW22)<sup>[7]</sup>

Mit Hilfe der Festkörper-*NMR*-Methode können somit die beiden Polymorphe des Aspirin unterschieden werden.

Die Frage nach der Quantifizierbarkeit der Polymorphe durch diese Messungen bedurfte eingehender Untersuchungen. Mit Hilfe der direkten Anregung erhält man quantitativ auswertbare Spektren, wenn man die  $^{13}\text{C}$  Relaxationszeit  $T_1$  kennt und nach einem  $90^\circ$  Puls zumindest  $5 \cdot T_1$  wartet, bis der nächste FID aufgenommen wird. Allerdings sind die Relaxationszeiten nicht bekannt; deshalb wurden Versuche mit Wartezeiten von 1 bis 5 min eingeschoben und das Verhältnis zwischen den beiden Signalen bestimmt. Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass, wenn nicht bis zur völligen Relaxation der Magnetisierung gewartet worden ist, das Verhältnis zwischen beiden Signalen bei etwa 0.65:0.35 (Wert nach 5 min.) liegt, wobei ein Fehler von 0.05 realistisch erscheint.

Tabelle 7.: Übersicht der Wartezeiten

Wartezeit (min)	I (CH <sub>3</sub> ), Form II	I (CH <sub>3</sub> ), Form I
1	0.63	0.37
1	0.68	0.32
2	0.66	0.34
5	0.65	0.35

Da für diese Experimente 800 FIDs akkumuliert werden mussten, um ein hinreichendes Signal/Rausch-Verhältnis zu erreichen, ist die Methode der direkten Anregung sehr zeitintensiv und als Routine-Methode zur Qualitäts/Produktkontrolle nur bedingt geeignet. Deshalb wurde intensiv die CP-Dynamik der Methylgruppen untersucht. Sollte sich erweisen, dass die beiden Methylgruppen unabhängig von den gewählten experimentellen Parametern (insbesondere der gewählten Kreuzpolarisationszeit) - im Rahmen des experimentellen Fehlers – das gleiche Verhältnis aufweisen, könnte die wesentlich empfindlichere und schnellere CP Methode zur Bestimmung der relativen Anteile beider Formen herangezogen werden.

Es wurden zwei Experimente durchgeführt, bei denen die Länge des Kontaktpulses für den Magnetisierungstransfer im Bereich von 0.05 bis 200 ms variiert und die Intensität der beiden Methyl-Signale auf die oben beschriebene Weise bestimmt wurde. In Abbildung 49 zeigt sich, dass beide Signale der theoretischen Kurve folgen: nach einem sehr schnellen Anstieg der Magnetisierung (aufgrund der starken <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C Dipolkopplung) folgt ein langsamer Abfall aufgrund der <sup>1</sup>H Spin-Gitter-Relaxation. Die beiden Kurven scheinen sehr ähnlich; eine Bestimmung der Zeiten  $t_{CP}$  und  $T_{1\rho}$  ist jedoch aufgrund der Streuung der Messpunkte und der Größenunterschiede zwischen den beiden Zeiten stark fehlerbehaftet.

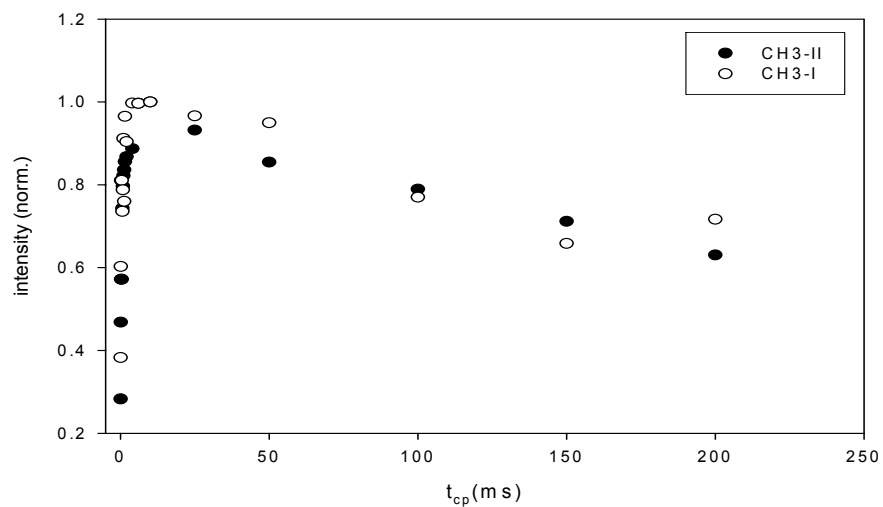


Abbildung 48:: Praktisch gemessene Werte

Man kann abschätzen, dass für beide Signale  $t_{CP}$  im Bereich von 0.1 bis 0.2 ms liegt und das  $T_{1\rho}$  einen Wert von 500 +/- 10 ms hat.

Als Konsequenz hat sich ergeben, dass die relativen Intensitäten der beiden Resonanzen im Mittel konstant bleiben; in der untenstehenden Tabelle sind die entsprechenden Werte angegeben.

Tabelle 8: Übersicht Anteile Form I und Form II

t (ms)	Form II [%]	Form I [%]	T (ms)	Form II [%]	Form I [%]
0,05	59,2	40,8	2	64,3	35,7
0,1	59,4	40,6	4	62,6	37,4
0,2	57,0	43,0	6	65,3	34,7
0,4	57,0	43,0	10	65,3	34,7
0,6	65,5	34,5	25	64,5	35,5
0,8	65,5	34,5	50	62,9	37,1
1,0	62,9	37,1	100	65,9	34,1
1,25	67,5	32,5	150	67,0	33,0
1,5	62,5	37,5	200	62,3	37,7

Man stellt fest, dass über einen weiten Bereich an Kontaktzeiten (0.6 ms bis 200 ms) die relativen Intensitäten im Rahmen des experimentellen Fehlers gleich bleiben und das Verhältnis von 0,65 : 0,35 (Form II : Form I) bestätigen. Es ist noch nicht klar, warum a) bei kürzeren Kontaktzeiten kleinere Anteile von Form II bestimmt werden und b) ein Vorexperiment insgesamt um etwa 0.05 geringere Werte für Form II erbrachte. Wichtig bei der Auswertung ist unter Umständen das minimal nötige Signal-Rausch-Verhältnis, um eine Basislinien- und Phasenkorrektur durchführen zu können. Werden diese Korrekturen nicht genau durchgeführt, können erhebliche Fehler entstehen. In Hinblick auf mögliche Fehlerquellen und die Verifizierung der gewonnenen Daten sind jedoch weitere Arbeiten nötig. Das betrifft auch die mögliche geringere Beweglichkeit der Methylgruppen der Form I, die sich durch eine etwas größere Linienbreite und eine etwas kürzere  $^1\text{H}$  Spin-Gitter-Relaxationszeit  $T_{1\rho}$  manifestiert.

Ob die *CP*-Methode verwendet werden kann, ist noch nicht abschliessend geklärt, scheint aber möglich<sup>[67-70]</sup>. Somit steht eine Methode zur Quantifizierung des Anteils der hypothetischen Form II in der Form AB zur Verfügung.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen sollte versucht werden, ob die Pulverdiffraktometrie als weitere Quantifizierungsmethode in Betracht kommt.

So hat z.B. das Signal bei  $2\theta = 19,9^\circ$  hat eine relative Intensität von ca. 20 % und das Signal bei  $2\theta = 25,6^\circ$  hat eine relative Intensität von ca. 30 %, bezogen auf das 100% Signal bei  $2\theta = 15,4^\circ$ . Mit Hilfe der Intensitäten aus dem mittels Festkörper-*NMR* untersuchten Proben könnte nun der Anteil an hypothetischer Form II bestimmt werden. Hierzu setzt man die tatsächlich gemessenen Intensitäten mit den Intensitäten, die mittels Festkörper-*NMR* verifiziert wurden, in Beziehung.

Der Gehalt an hypothetischer Form II wurde für die mittels Festkörper *NMR* untersuchte Probe zu 65% bestimmt. Ausgehend von diesem Wert sollte eine Verreibung mit reiner Form I den Anteil der hypothetischen Form II in der Probe verringern.

Angestrebt war eine „Verdünnungsreihe“ ausgehend von der reinen Probe mit 60% hypothetischer Form II bis zu einem verringerten Anteil von hypothetischer Form II von 10%. Die Abstufung sollte in 10%-Schritten erfolgen.

Somit sollten für die Röntgenpulverdiffraktometrie folgende Proben vorliegen:

Tabelle 9: Abreicherungsreihe für die Festkörper-NMR Untersuchung

Gehalt an hypothetischer Form II (Massenprozent)	Probe Nr.
65%	1
50%	2
40%	3
30%	4
20%	5
10%	6

Zum „Abreichern“ der Aspirin Form AB Probe wurde reines Aspirin Form I verwendet. Um eine möglichst hohe Auflösung der Messung zu erhalten und um mögliche Wechselwirkungen mit der Atmosphäre auszuschließen, wurde die Kapillartechnik gewählt. Die Messzeit sollte 24h betragen.

Da die Kapillare die kompletten 24h um ihre Längsachse rotieren sollte, war es erforderlich, für beide Substanzen eine einheitliche Partikelgröße zu realisieren um einer Entmischung vorzubeugen. Die Partikelgröße hat zudem einen Einfluss auf die Linienbreite. Wie in Kapitel 8.9 beschrieben, sind die Kristalle der Form AB wesentlich kleiner als die Kristalle der Form I des Aspirins. Eine Entmischung und damit eine fehlerhafte Messung wären die Folge.

Aus diesem Grund wurden stöchiometrische Mengen beider Substanzen, Form AB und Form I, in eine Kugelmühle verbracht. Das Vermahlen sollte 5 Minuten dauern. Zur Kontrolle der Zusammensetzung sollte anschließend eine Festkörper-NMR-Messung erfolgen.

Es stellte sich jedoch heraus, dass die Proben sich nach dem zermahlen in der Kugelmühle zersetzten. Aufgrund der geringen Druckstabilität wurde eine Umwandlung der Form AB in die Form I bei zu heftigen vermahlen für möglich gehalten worden, aber keine komplette Zersetzung.

Bei einer manuellen Verreibung in einem Mörser zeigte das anschließend zur Kontrolle aufgenommene elektronenmikroskopische Bild immer noch unterschiedlich große Kristalle (siehe hierzu auch Kapitel 8.9). Da ein Aussieben aufgrund der damit einhergehenden Änderung des Mischungsverhältnisses nicht in Frage kam, wurden diese Untersuchungen gestoppt.

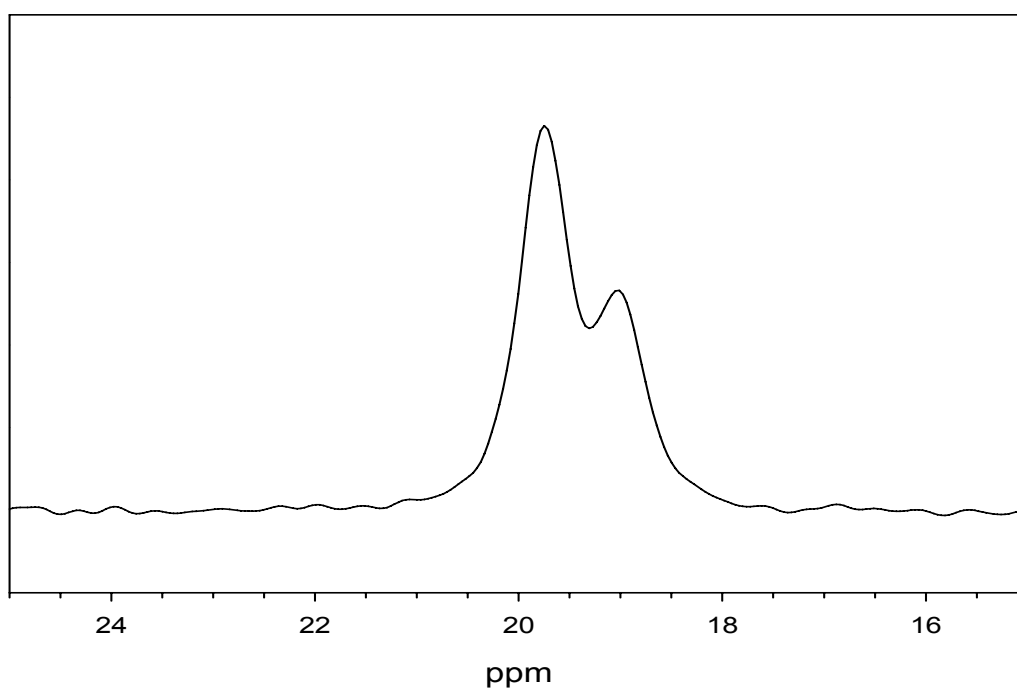


Abbildung 49:  $\text{CH}_3$  Aufspaltung im  $^{13}\text{C}$  NMR (Form AB Probe ASS AB)<sup>[7]</sup>

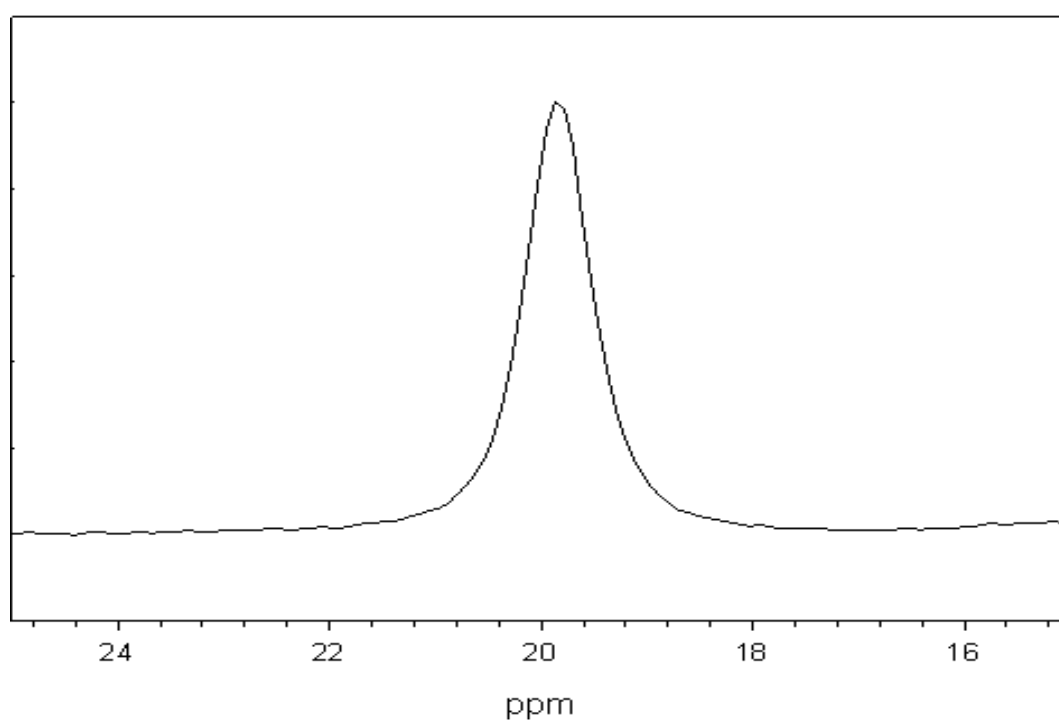


Abbildung 50: Festkörper NMR der Form I des Aspirin. (Probe *Bayer*)<sup>[7]</sup>



### 8.4.2 Lösungs-NMR-Untersuchungen

Neben den Festkörper-NMR-Untersuchungen wurde auch ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum gemessen. Ziel war es herauszufinden, ob zusätzliche Signale zu finden sind, die Rückschlüsse auf Verunreinigungen oder Abbauprodukte zulassen.

Ein gemessenes  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ist in Abbildung 52 dargestellt. Die Zuordnung der einzelnen Peaks zu den entsprechenden Wasserstoffatomen ist in Abbildung 51 und Tabelle 10 erfolgt. Als Lösungsmittel für die  $^1\text{H}$ -NMR-Messung diente  $\text{D}_2\text{O}$ . Somit ist der Peak bei  $\sim 4.8$  ppm entweder auf den Rest- $\text{H}_2\text{O}$ -gehalt des Wassers im verwendeten  $\text{D}_2\text{O}$  (99.9%) zurückzuführen<sup>[64]</sup> oder auf eine Dissoziation der Säuregruppe.

Abbauprodukte und Verunreinigungen waren im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum nicht nachzuweisen.

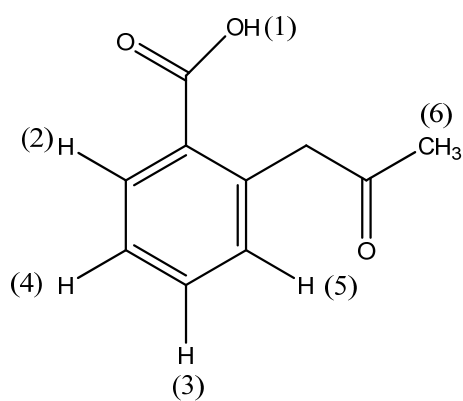


Abbildung 51: Benennung der Wasserstoffatome

Tabelle 10: Zuordnung und Verschiebung der Wasserstoffatome im Aspirin

Wasserstoff Atom Nr.	Verschiebung in (ppm)
1	11.000 <sup>17</sup>
2	8,125
3	7,624
4	7,356
5	7,142
6	2,352

---

<sup>17</sup> Aufgrund des H/D-Austausches ist das Signal der COOH-Gruppe so klein, dass es nicht detektiert wurde.

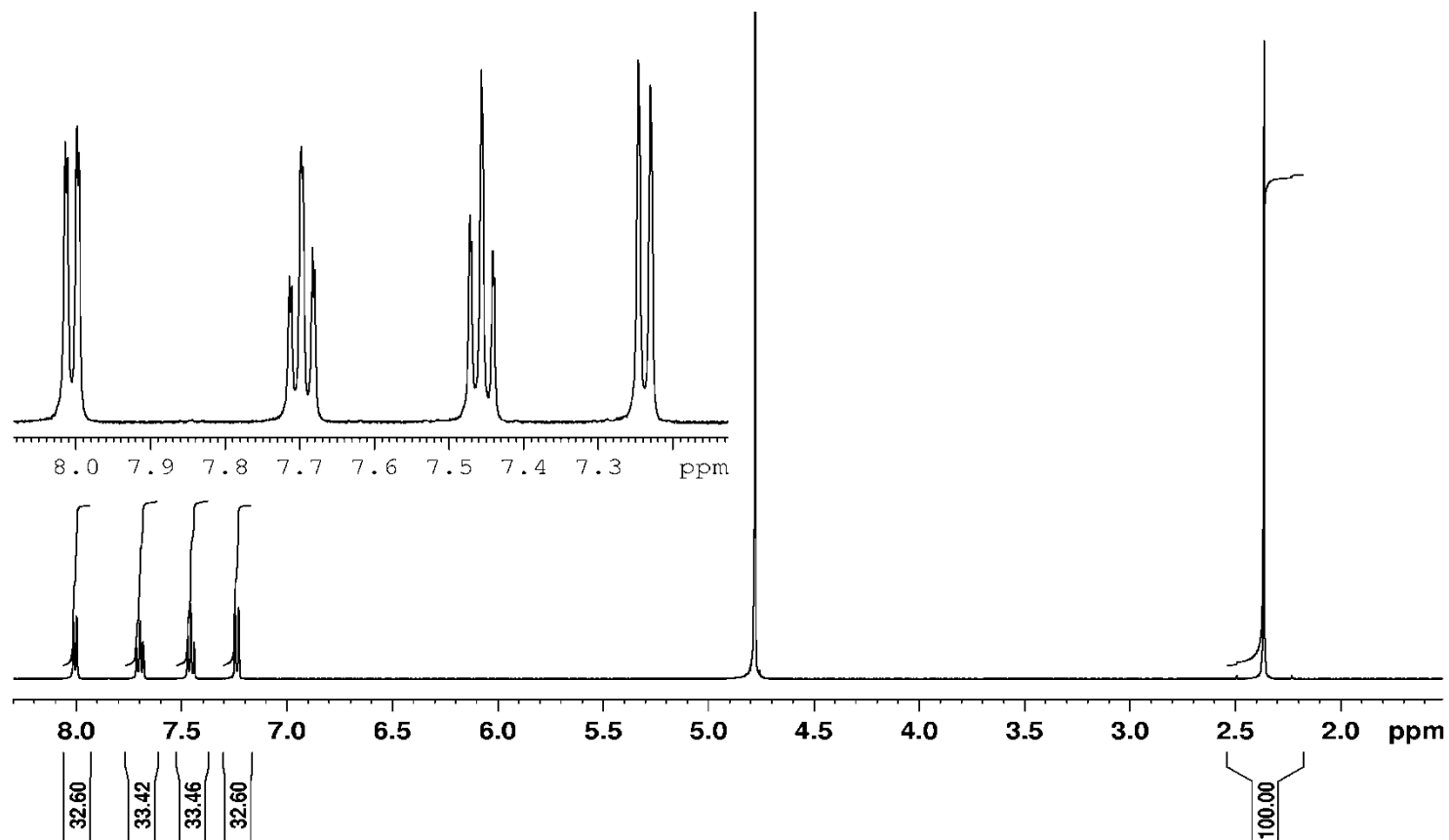


Abbildung 52:  $^1\text{H}$ -NMR von Aspirin Form I

## 8.5 Terahertz Spektroskopie<sup>[71-73]</sup>

Der Terahertz-Frequenzbereich (*THz*) liegt zwischen dem des Mikrowellen- und des infraroten Frequenzbereichs. Er deckt damit den ferninfraroten Bereich des elektromagnetischen Spektrums ab. 1 *THz* entspricht  $33,33\text{ cm}^{-1}$  oder einer Wellenlänge von  $300\text{ }\mu\text{m}$ . Mit Hilfe der Terahertz-Spektroskopie ist es möglich, Festkörper, Flüssigkeiten und Gase zu charakterisieren. Aus diesem Grund findet die Terahertzspektroskopie Anwendung in Chemie, Biologie, Physik und in der Pharmakologie. Da die Terahertz-Strahlung kollektive, gekoppelte Schwingungen in kristallinen Proben anregt, ist sie somit als Indikator für intermolekulare Wechselwirkungen verwendbar.

Alle Messungen von Aspirin Form I und Form AB wurden im *THz*-Bereich von  $5\text{ bis }62\text{ cm}^{-1}$  vorgenommen.

Die Proben wurden in Polyethylen als Matrix gepresst, dabei wurde darauf geachtet, dass der Druck beim Pressen 3 t nicht überschritt. Damit sollte eine Umwandlung der Form AB in die Form I vermieden werden.

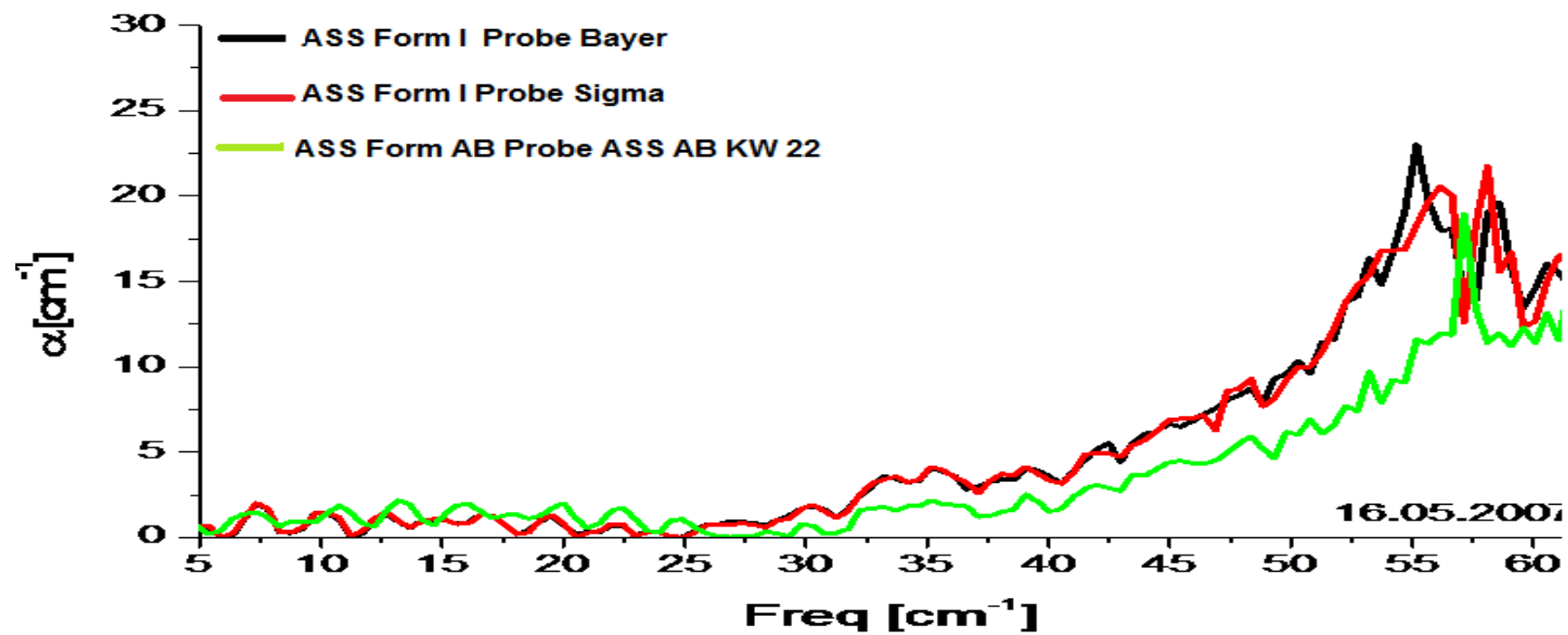


Abbildung 53: Vergleich der Spektren von Aspirin Form I und Aspirin Form AB mittels THz-Spektroskopie

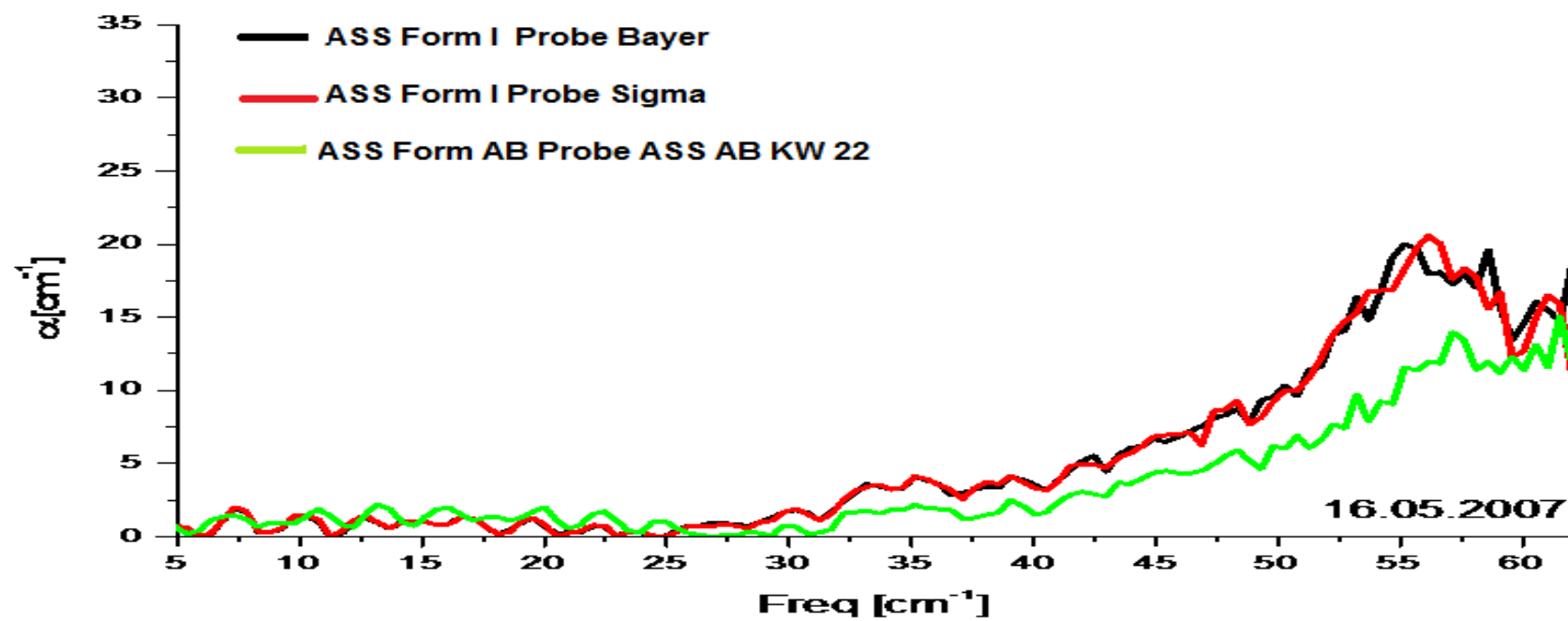


Abbildung 54: Vergleich der THz-Spektren jedoch wurden die Wassersignale im Bereich von 50 bis 58  $\text{cm}^{-1}$  entfernt

Wie aus der

Abbildung 53 ersichtlich ist, ist die Absorption im unteren Bereich der Proben recht gering. Zusätzlich kann ein gewisser Restwassergehalt der Luft in diesem Bereich die Absorption dominieren. Es fällt jedoch auf, dass im oberen Bereich der Kurven ( $52\text{-}60\text{ cm}^{-1}$ ) ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Proben vorliegt.

Um den Unterschied der Proben weiter zu verdeutlichen, wurden in

Abbildung 54 die Werte geändert, indem die Wassersignale im Bereich von  $54\text{ bis }58\text{ cm}^{-1}$  entfernt wurden. Der Unterschied zwischen der Form I des Aspirins und der Form AB ist nun noch deutlicher ersichtlich.

Während bei der Form I des Aspirins ein Absorptionsmaximum bei etwa  $55\text{ cm}^{-1}$  ersichtlich ist, liegt das Absorptionsmaximum bei der Form AB des Aspirin etwa drei  $\text{cm}^{-1}$  höher, somit also bei  $58\text{ cm}^{-1}$ .

Die größeren Werte bei der Form AB des Aspirin können auf eine höhere Gitterenergie der Form AB gegenüber der Form I des Aspirin zurück geführt werden. Eine höhere Gitterenergie ist jedoch wiederum ein Indiz für eine geringere Stabilität.

Somit passen die Ergebnisse der Terahertz-Spektroskopie vollkommen in das bisherige Bild der Form AB als Domänenstruktur. Die geringere Stabilität der Form AB wurde bereits bei den verschiedenen Charakterisierungsmethoden dargelegt.

## 8.6 HPLC

Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie oder auch vielfach als Hochdruckflüssigchromatographie bezeichnet, ist eine analytische Methode zur Auftrennung von Gemischen<sup>[74]</sup>. In einem Hochleistungs-Flüssigkeitschromatogramm wird das Detektorsignal in Abhängigkeit von der Retentionszeit aufgetragen (mV/min). Die Retentionszeit ist die Zeit, die von der Zugabe der Substanz, bis zur Detektion am Detektor vergeht. Sie ist abhängig von diversen Substanzeigenschaften und erlaubt daher die Identifizierung der Komponenten eines Stoffgemisches.

Die *HPLC*-Untersuchungen wurden zu Reinheitsuntersuchungen der dargestellten Proben verwendet. Da z.B. der Schmelzpunkt einer Substanz durch eventuelle Verunreinigungen stark beeinflusst werden kann, ist es essenziell die Reinheit zu dokumentieren. Bei der Herstellung des Wirkstoffes wurden Salicylsäure, Essigsäureanhydrid, Schwefelsäure und Wasser eingesetzt. Da bei der Synthese von Aspirin aus Salicylsäure nicht nur das gewünschte Produkt, das Aspirin, sondern auch Nebenprodukte entstehen, unterwarfen wir die Produkte der *HPLC*-Analytik.

Außer Nebenprodukten, entstehen häufig bei der Synthese unerwünschte Substanzen aufgrund von Alterungserscheinungen. Dabei handelt es sich um Reaktionen, bei denen z.B. das Aspirin zur Salicylsäure und Essigsäure hydrolysiert wird.

Aus diesem Grund wurden neben den eigentlichen Proben auch noch die wichtigsten Ausgangsverbindungen der *HPLC*-Untersuchung unterworfen.



Alle Proben wurden, um Messverfälschungen vorzubeugen, unmittelbar vor der Messung angesetzt. Die Messlösungen wurden durch Auflösen von 100 mg Probensubstanz in 5 mL Fließmittel hergestellt. Bei der Messung wurden als Fließmittel Wasser und Acetonitril im Verhältnis 30/70 und als Fließmittelzusätze 0.1% *TFA* (Trifluoroacetic Acid) verwendet. Zur Detektion wurde ein UV-Detektor bei einer Wellenlänge von 254 nm eingesetzt. Das Signal wird vom Detektor als elektrische Spannung an den Integrator weitergegeben, so erhält man als Einheit für die Peakfläche als Maß für den Anteil einer Substanz: mV·s.

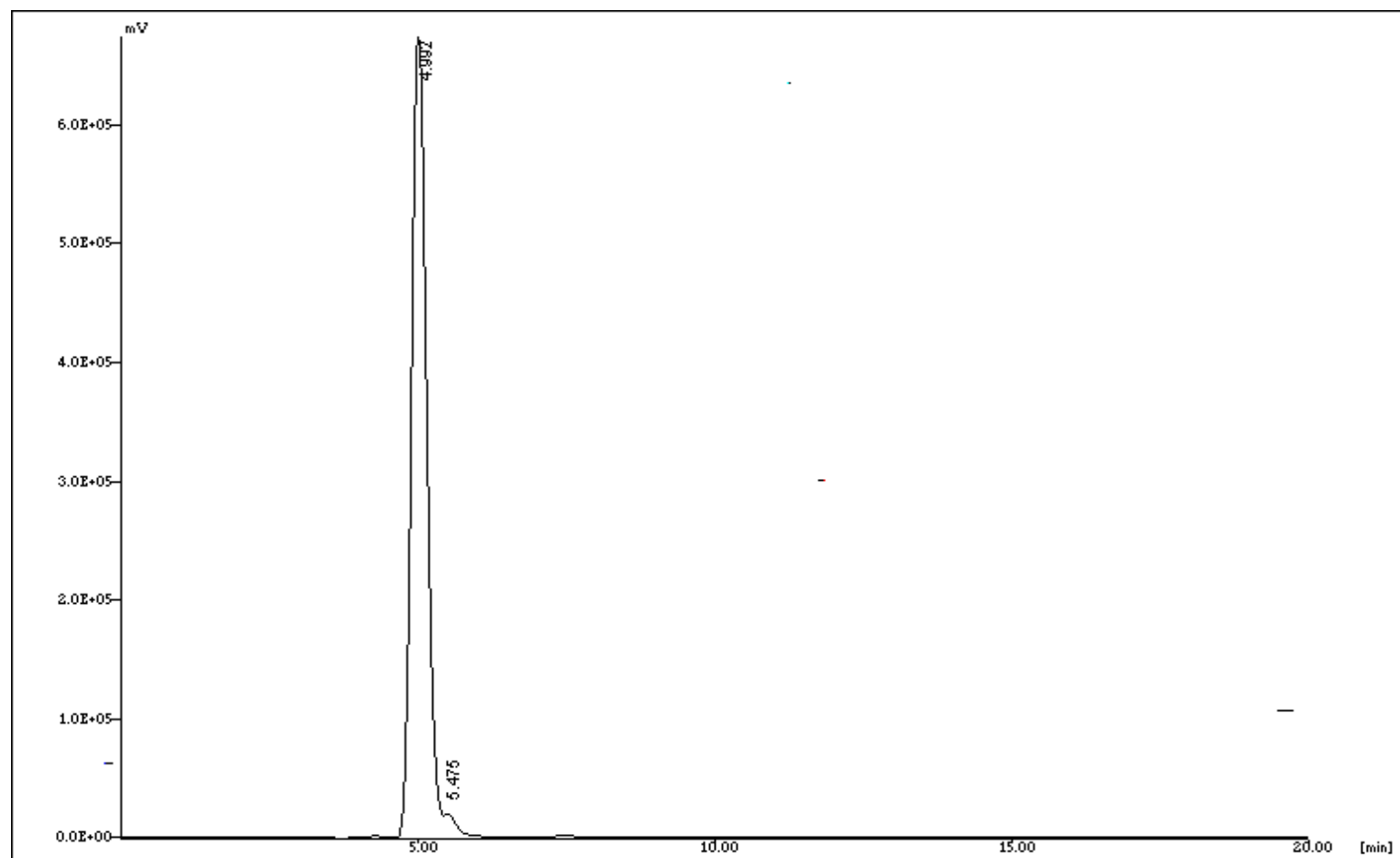


Abbildung 55: HPLC der frisch synthetisierten Probe ASS AB KW22

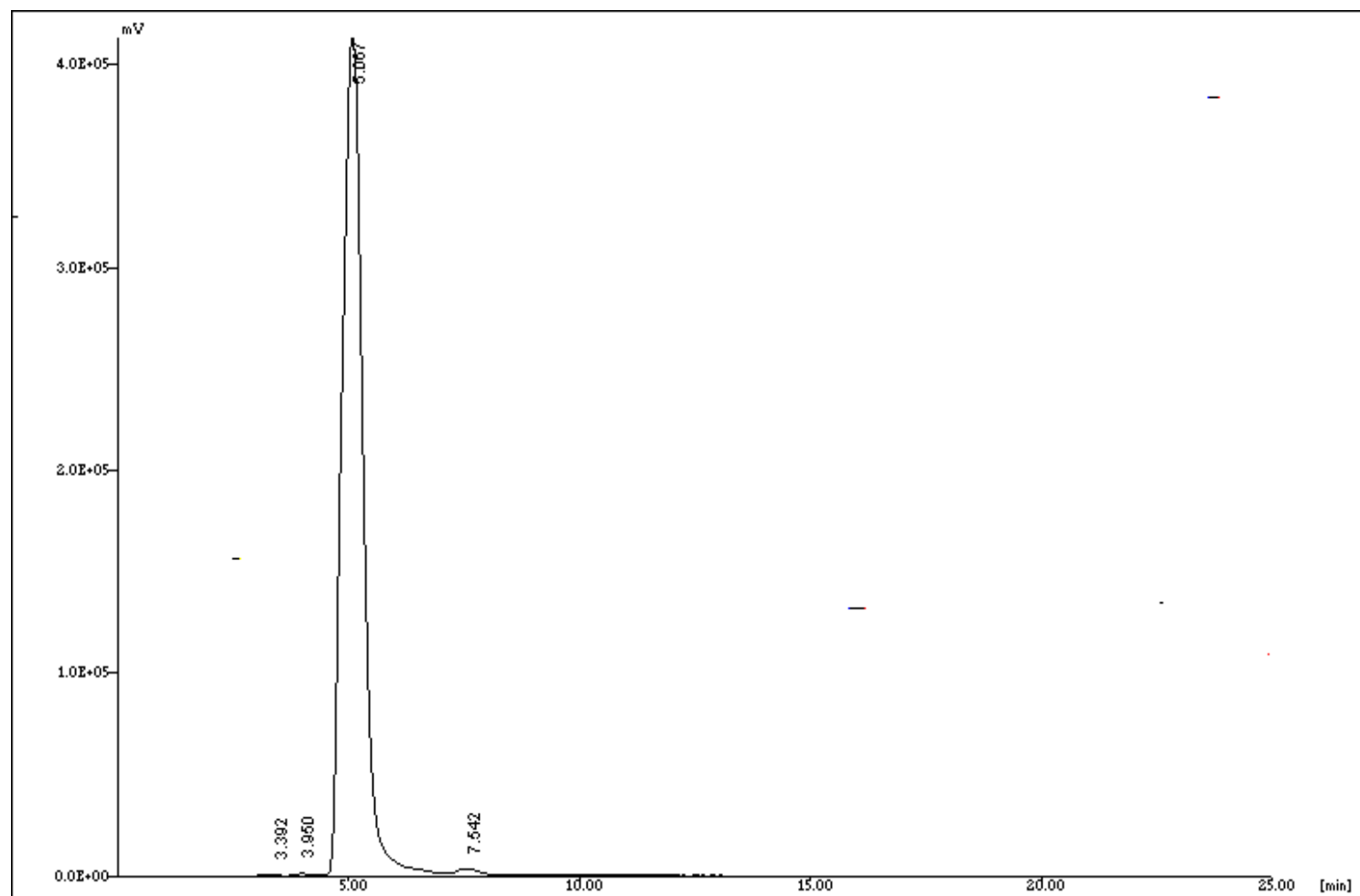


Abbildung 56: Referenz HPLC der Vergleichsprobe Aspirin Form I von *Bayer*

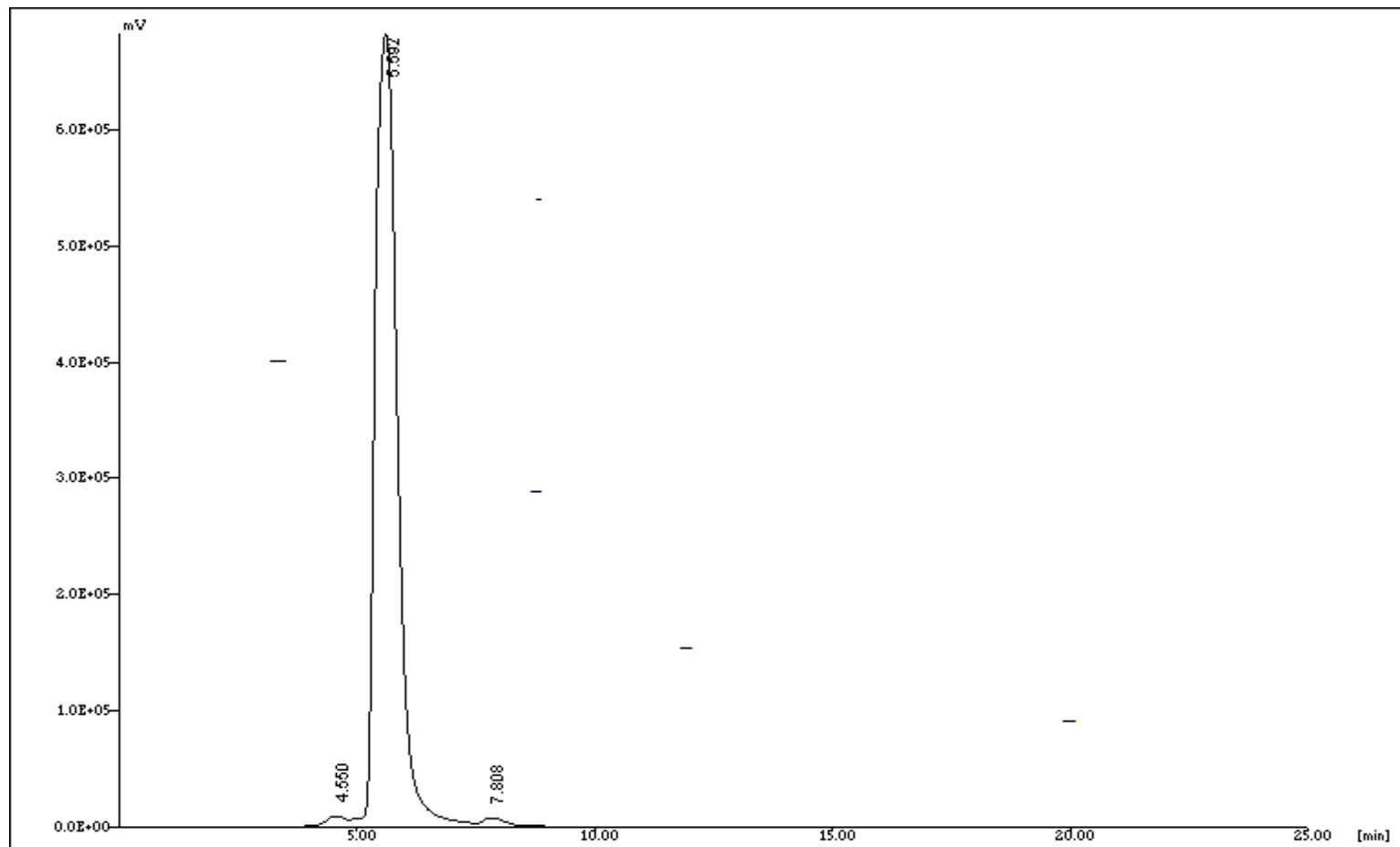


Abbildung 57: HPLC von reiner Salicylsäure

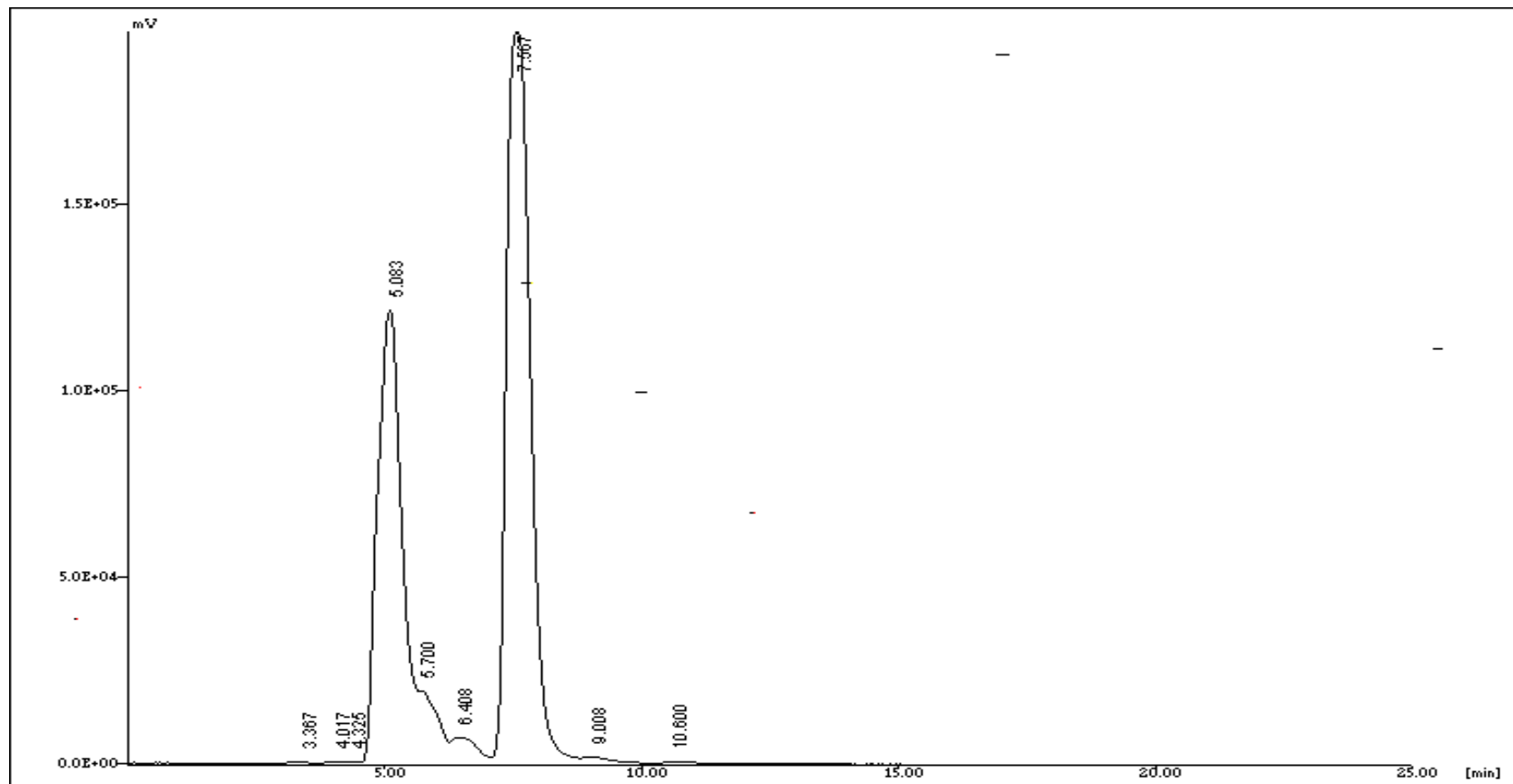


Abbildung 58: *HPLC* von Aspirinanhydrid. Bei einer Retentionszeit von ca. 5 min ist das gebildete Aspirin erkennbar, bei 7,5 min. das noch nicht hydrolysierte Aspirinanhydrid.

Wie aus Abbildung 55 ersichtlich ist, ist die Aspirin Form AB-Probe als rein zu betrachten. Die als Referenzprobe gemessene Form I des Aspirin ist in Abbildung 56 wiedergegeben. Da das Herstellungsdatum nicht bekannt war, musste mit Verunreinigungen durch Hydrolyse gerechnet werden. Jedoch sind auch hier kaum Verunreinigungen enthalten.

Ein *HPLC* der Salicylsäure ist der Abbildung 57 zu entnehmen. Es ist deutlich zu sehen, wie nah die Retentionszeiten des Aspirins und der Salicylsäure zusammen liegen.

Abbildung 58 zeigt ein *HPLC* des Aspirinanhydrids. Diese Verbindung ist in wässrigen Lösungen äußerst instabil und hydrolysiert zum Aspirin. Sowohl das Aspirinanhydrid als auch das Aspirin sind in der Abbildung 58 deutlich erkennbar.

## 8.7 UV/VIS

Bei der *UV/VIS*-spektroskopischen Untersuchung der Formen I und AB sind keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Der Vollständigkeit halber ist ein *UV/VIS*-Spektrum in Abbildung 59 abgebildet.

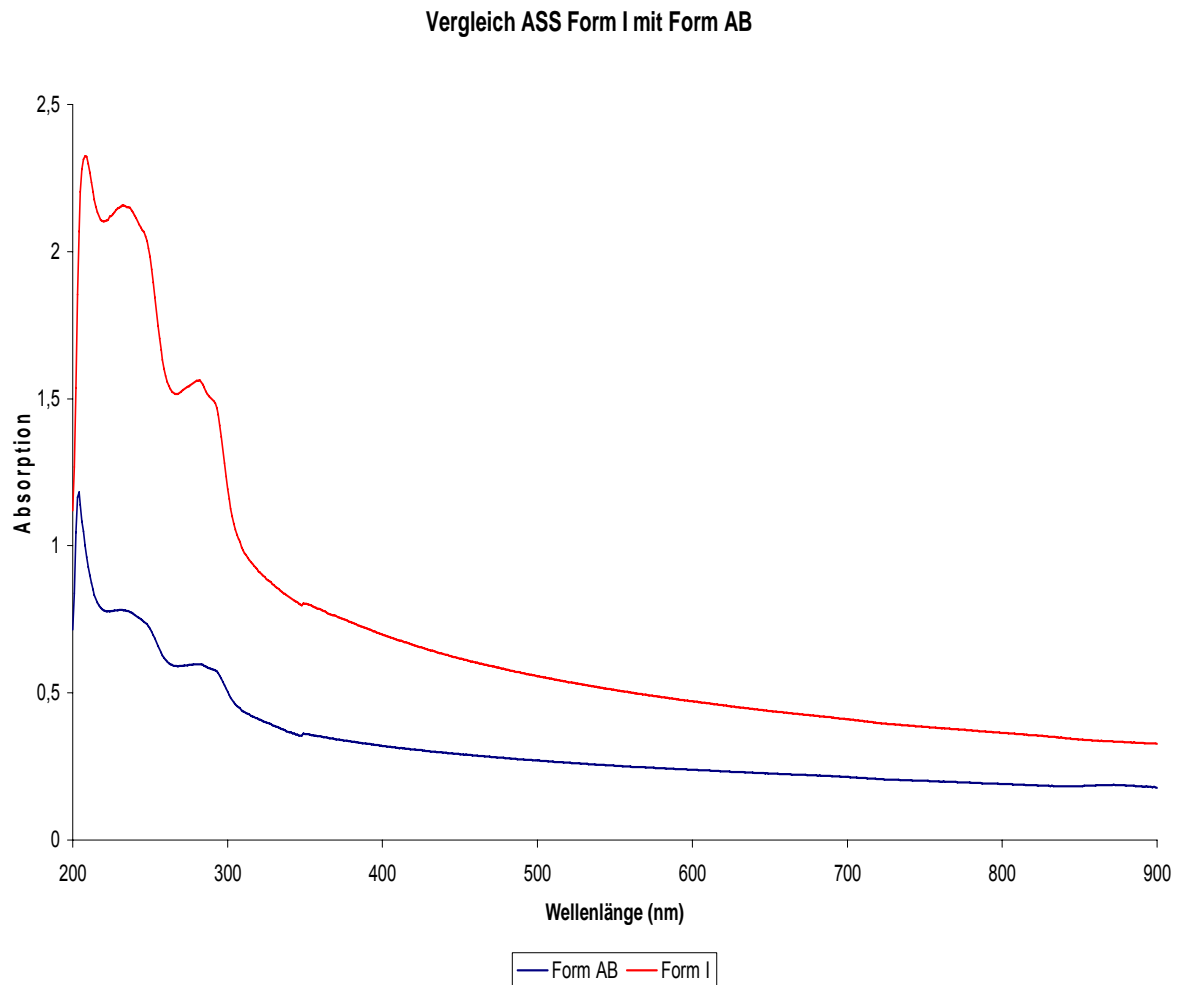


Abbildung 59: UV-Vis Spektrum Vergleich der Form I und der Form AB des Aspirins

## 8.8 Löslichkeitsuntersuchungen

Die thermodynamisch stabile Phase eines Stoffes besitzt immer die geringste Löslichkeit. Dieses hat u.a. zur Folge, dass die Bioverfügbarkeit<sup>18</sup> dieser Phase deutlich schlechter ist als die Bioverfügbarkeit der metastabilen Phase. Ist die Bioverfügbarkeit der thermodynamisch stabilen Phase aufgrund der niedrigeren Löslichkeit deutlich ungünstiger als die einer metastabilen Phase, kommt für die Entwicklung einer Formulierung gelegentlich die metastabile Phase in Frage, vorausgesetzt Lagerstabilität, Tablettierbarkeit etc. sind nicht beeinträchtigt. Somit kommt der Form AB des Aspirin eine mögliche Anwendung zu, die in der schnelleren Löslichkeit begründet liegt.

Generell muss heute jeder pharmazeutische Wirkstoff entsprechenden Löslichkeitsuntersuchungen unterworfen werden; wobei sowohl die maximale Löslichkeit als auch die Löslichkeitskinetik betrachtet wird.

Der Auflösungsprozess eines festen pharmazeutischen Wirkstoffes stellt bei der Entwicklung eines APIs eine sehr wichtige Aufgabe dar. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Resorption eines APIs ist normalerweise der Auflösungsprozess. In der Pharmazie kommt deshalb dem Begriff der Auflösungsgeschwindigkeit eine große Bedeutung zu und soll hier kurz beschrieben werden.

*Noyes* und *Whitney* formulierten 1897 die grundlegenden Gesetzmäßigkeiten beim Auflösen eines Stoffes mit Hilfe der folgenden Formel:

$$\frac{dc}{dt} = k(c_s - c_t)$$

Hierbei stellt der Term  $\frac{dc}{dt}$  die Änderung der Konzentration über die Zeit da.

$c_s$  ist die Sättigungskonzentration bezogen auf das jeweilige zum Einsatz kommende Lösungsmittel<sup>[75]</sup>.



$c_t$  gibt die Stoffmengenkonzentration zum Zeitpunkt  $t$  an. Bei  $k$  handelt es sich um eine Konstante, die den Diffusionskoeffizienten, das Volumen der gesättigten Lösung und die Dicke der Diffusionsschicht berücksichtigt. Aus der Gleichung lässt sich ablesen, dass die Lösungsgeschwindigkeit abhängig ist von dem Konzentrationsgradienten zwischen der Sättigungskonzentration und der Konzentration zum Zeitpunkt  $t$ ; dies gilt jedoch nur unter der Annahme, dass die Temperatur und die Partikelgröße konstant gleich sind.

Berücksichtigt man nun die Diffusionsverzögerung beim Auflösungsprozess so lässt sich durch den Einsatz des 1. *Fickschen* Diffusionsgesetzes in der von *Boguski*, *Brunner* und *Nernst* abgeleiteten Beziehung folgendes ableiten.

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot F}{h \cdot V} (c_s - c_t)$$

Im Gegensatz zur Formel 1 finden sich hier noch folgende Parameter:

$h$  ist die Dicke der Diffusionsschicht. Bei  $D$  handelt es sich um den Diffusionskoeffizienten des Feststoffs im jeweiligen Lösungsmittel.  $F$  repräsentiert die Teilchenoberfläche bezogen auf den ungelösten Feststoff.  $V$  ist das Gesamtvolumen der Lösung.

Dadurch wird deutlich, welchen Einfluss die Oberfläche bzw. die Partikelgröße auf die Lösungsgeschwindigkeit eines Stoffes hat<sup>[76]</sup>.

Ein weiteres Problem bei der Bestimmung der Löslichkeitskinetik von Polymorphen ist die Phaseninstabilität. Bei der Bestimmung der Löslichkeitskinetik der metastabilen Form wandelt sich diese am Gleichgewichtspunkt spontan in die thermodynamisch stabilere Form um.

Aus diesem Grunde wurde bei allen von uns durchgeführten Löslichkeitsversuchen nur die Löslichkeitskinetik und nicht die absolute Löslichkeit untersucht. Weiterhin wurden die Untersuchungen erst durchgeführt, nachdem die Partikelgrößen gemessen und angeglichen wurden. Die Partikelgröße hat wesentlichen Einfluss auf die

---

<sup>18</sup> Eine hohe Bioverfügbarkeit muss nicht bei jedem Wirkstoff erwünscht sein. So führt eine u.a. eine zu schnelle Aufnahme eines Wirkstoffes in der Regel auch zu einem raschen Wirkungseintritt. Dadurch kommt es vor, dass die Wirkdauer des Medikamentes herabgesetzt wird.

Stoffeigenschaften. Zur Trennung von unterschiedlichen Korngrößen und zum Erhalt eines bestimmten Korngrößenbereichs wird ein Satz mit nach unten immer feiner werdenden Sieben aufeinander gesetzt. Die zu analysierende Probe wird in das oberste Sieb eingefüllt und der Siebsatz anschließend in eine Siebmaschine eingespannt. Die Maschine rüttelt oder vibriert dann den Siebsatz für einen gewissen Zeitraum. Für die Bestimmung der Löslichkeit wurde eine Probe der Partikelgröße von 30-40  $\mu\text{m}$  verwendet.



Abbildung 60: Siebe zur Trennung von unterschiedlichen Korngrößen

Es gibt eine Vielzahl von Methoden um die Löslichkeitskinetik einer Substanz zu untersuchen. Hierbei wurde die elektrische Leitfähigkeit als Detektionsmethode gewählt. Wässrige Lösungen von Molekülen, die dissoziieren, leiten den elektrischen Strom. Der elektrische Widerstand bestimmt die Stärke eines Stromes, der bei der jeweiligen Spannung durch einen Stromkreis fließt. Der elektrische Widerstand ist definiert als Verhältnis der Spannung zur Stärke des Stroms.

Die Durchführung der Löslichkeitskinetikbestimmung erfolgte in einem Standzylinder mit einer Höhe von 300 mm und einem Durchmesser von 75 mm. Die Elektroden tauchten 30 mm in die Flüssigkeit ein. Der Boden des Standzylinders war plan, damit ein zylindrisches Magnetrührstäbchen (4x50 mm) zur Durchmischung verwendet werden konnte. Der Standzylinder wiederum befand sich in einem Temperierbad um die gewünschte Temperatur von 37 °C einzuregeln. Unter den Glasgeräten war ein elektrischer Magnetrührer angebracht. Es wurde ein Wechselstrom von 12 V 50/60 Hz angelegt.

Da sämtliche Versuche auf die Körpertemperatur<sup>19</sup> des Menschen ausgerichtet waren, wurden alle Messungen bei 37 °C in 100 mL destilliertem Wasser durchgeführt. Da die maximale Löslichkeitskinetik bis zur Sättigung bestimmt werden sollte wurde das Probenmaterial im Überschuss zugesetzt (1,50 g Substanz).

Zur Ermittlung der Löslichkeitskinetik wurde der Leitwert zur jeweiligen Zeit notiert.

---

<sup>19</sup> Es sollte versucht werden, die Auflösungsbedingungen im Körper zu simulieren. Der nächste Schritt wäre die Substitution des destillierten Wassers durch eine Pufferlösung um auch die pH-Verhältnisse möglichst exakt zu simulieren.

Tabelle 11: Mustertabelle zur Bestimmung der Löslichkeitskinetik

Zeit (t) in s	Leitwert ( $\mu S/cm$ )
5	103
10	260
20	320
30	377
60	532
120	663
240	805
480	884
600	920
1500	950
2000	1007

Um eventuell auftretende Schwankungen bei den Proben zu berücksichtigen, wurde die Messung zehn Mal wiederholt.

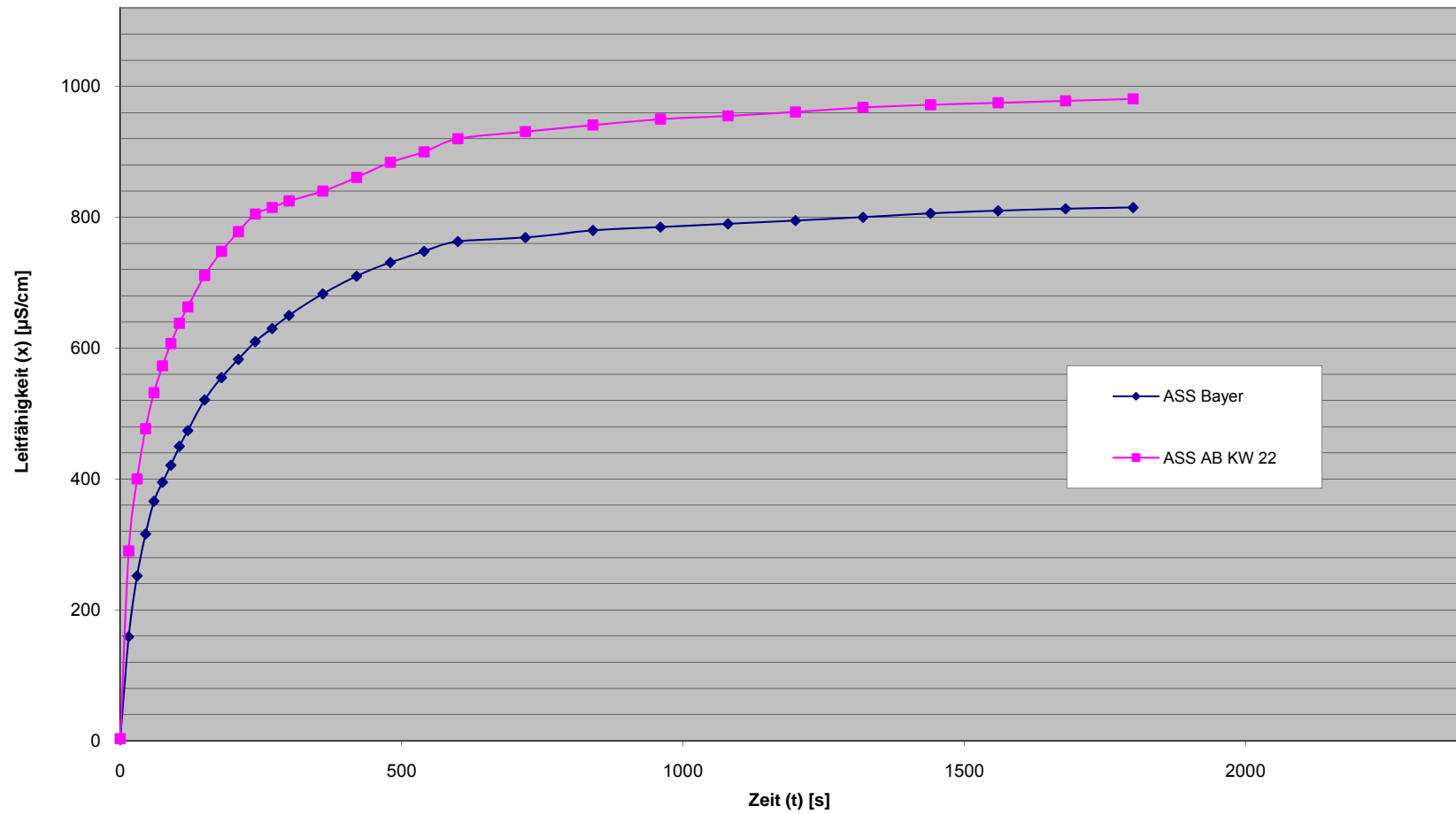


Abbildung 61: Vergleich der Löslichkeitskinetiken von Form I und Form AB; dargestellt ist der Mittelwert von jeweils zehn Messungen pro Probe

Wie aus Abbildung 61 ersichtlich, steigt die Löslichkeit der polymorphen Form AB des Aspirin deutlich steiler an, als die der Form I.

Da es sich bei der Form AB des Aspirin um eine metastabile Kristallmodifikation handelt, weist sie eine höhere Löslichkeitskinetik auf. Die Aussage wird durch die durchgeführten Messungen sehr anschaulich bestätigt. Als Grund für die bessere Löslichkeitskinetik lässt sich die Domänenstruktur anführen<sup>[77]</sup>.

Durch die bessere Löslichkeit der metastabilen Form, ergibt sich eine Übersättigung der Lösung. Daraufhin erfolgt das Auskristallisieren der stabileren Form.

Abbildung 62: Zusammenhang von Konzentration und Zeit zwischen metastabiler und stabiler Phase

Dieses Abflachen der Kurve und das Sinken der Leitfähigkeit ist der Abbildung 61 aufgrund der kurzen Messzeit nicht zu entnehmen. Eine Verlängerung der Messzeit hätte wiederum eine Verfälschung der Ergebnisse wegen Hydrolyse zur Folge. Trotzdem ist die bessere Löslichkeitskinetik pharmazeutisch von Bedeutung.

Aus diesen Gründen ist davon auszugehen, dass eine polymorphe Form des Aspirin, die patentierbar ist, auch von kommerziellem Interesse ist.

Nach diesen Voruntersuchungen wurde eine ausführlichere Studie der Löslichkeitskinetiken zu den polymorphen Formen I und AB im Rahmen einer Masterarbeit<sup>[78]</sup> untersucht. Die Resultate sind mit den hier angegebenen konform. Neben der Methode der elektrischen Leitfähigkeitsdetektion wurde dort noch die Konzentration mittels der *UV/Vis*-Spektroskopie verfolgt. Beide Untersuchungsmethoden führen unabhängig voneinander zu dem Schluss, dass die polymorphe Form AB des Aspirin eine bessere Löslichkeitskinetik aufweist.

## 8.9 Elektronenmikroskopische Aufnahmen<sup>[79,80]</sup>

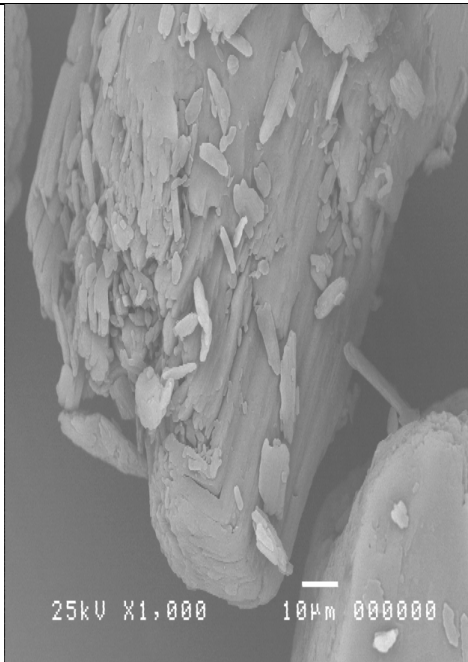
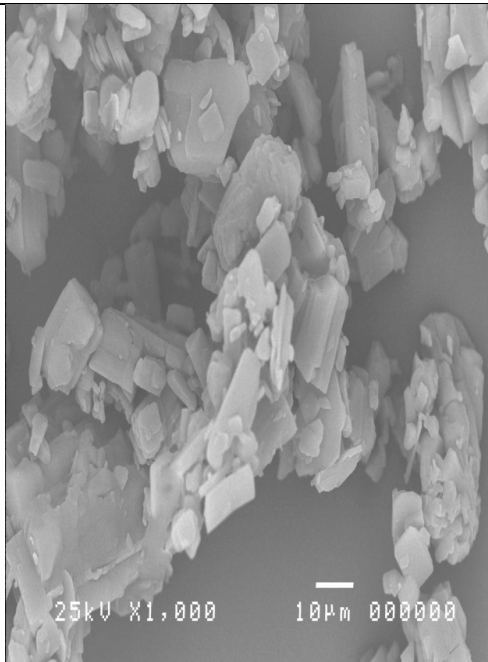
Neben den chemischen und physikalischen Unterschieden zwischen der Form I und der Form AB des Aspirin gibt es auch noch morphologische Unterschiede.

Schon bei der Darstellung der Form AB fällt auf, dass die erhaltenen Kristalle sehr feinkörnig sind. Um einen besseren Überblick über die Größenverhältnisse der beiden polymorphen Formen zu bekommen, wurden beide Substanzen mit dem Elektronenmikroskop abgebildet.

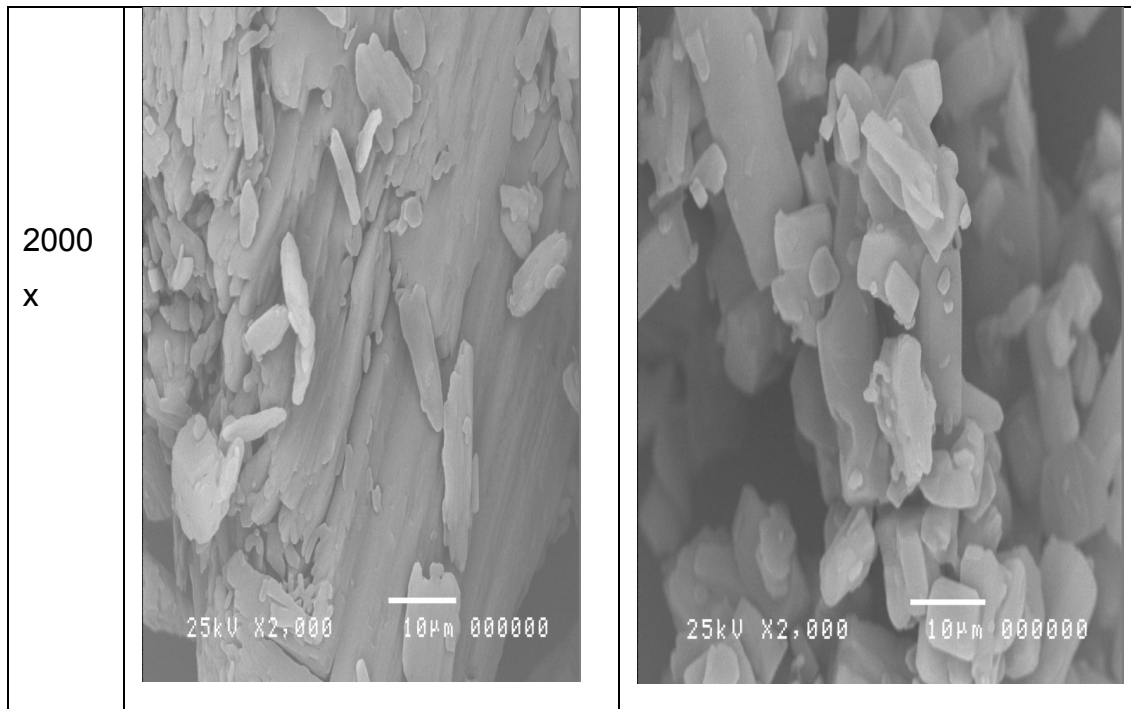
Beide Proben wurden jeweils frisch nach dem im Kapitel 7.2.2 beschriebenen Verfahren synthetisiert.

Eine Übersicht der angefertigten Bilder ist in Tabelle 12 aufgelistet.

Tabelle 12: Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Form I und der Form AB des Aspirin

	ASS Form I	ASS Form AB
1000 x		





Es ist sehr deutlich zu erkennen, dass die Form AB des Aspirin sehr viel feinkörniger ist als die Form I. Nach einer groben Einschätzung kann gesagt werden, dass die Kristalle der Form AB um den Faktor 200 kleiner sind als die Kristalle der Form I.

Die Darstellung der Proben erfolge nach Kapitel 7.2.2. Die Herstellung der Form I erfolge ebenfalls nach Kapitel 7.2.2. Es wurde ein Produkt genommen, dass nicht zur Form AB führte, sondern die Form I lieferte. Somit lagen identische Kristallisationsbedingungen der beiden Proben vor. Es ist davon auszugehen, dass dieses Phänomen auf die Domänenstruktur zurückzuführen ist. So ist anzunehmen, dass die gebildeten Domänen der Form II nur bis zu einer gewissen Größe zu stabilisieren sind. Wird diese Größe überschritten, so erfolgt eine spontane Umwandlung in die Form I. Dies würde auch erklären, warum es nicht gelang, eine Form AB des Aspirin zu synthetisieren, die aus größeren Kristalliten besteht.

## 8.10 Ergebnisse Analytik

Die Charakterisierung der Form AB mittels vielfältiger analytischer Methoden hat viele Fragen beantwortet, aber auch zahlreiche neue Fragen aufgeworfen.

So wurden bis jetzt folgende Ergebnisse erzielt:

- Eine einfache Differenzierung zwischen der Form I und der Form AB des Aspirin kann mittels Röntgenpulverdiffraktometrie vorgenommen werden. Die diagnostischen Signale bei  $15,9^\circ$ ,  $19,9^\circ$  und  $25,6^\circ$   $2\theta$  sind signifikant.
- Im Infrarotspektrum sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden polymorphen Formen zu finden.
- Mittels Festkörper-NMR ist es möglich, den genauen Gehalt an hypothetischer Form II in der Form AB zu bestimmen.
- $^1\text{H}$ -NMR Untersuchungen und HPLC-Untersuchungen belegen, dass keine nennenswerten Kontaminationen mit Verunreinigungen bei den von uns hergestellten Proben vorliegen.
- DSC-Untersuchungen zeigen deutlich, dass die Form AB einen um  $9^\circ\text{C}$  geringeren Schmelzpunkt gegenüber der Form I aufweist.
- Die Terahertzspektroskopie erlaubt es unabhängig von den röntgenographischen Untersuchungsmethoden die Form AB zu identifizieren. Weiterhin kann aus den Ergebnissen der THz-Spektroskopie abgeleitet werden, dass die Form AB eine höhere Gitterenergie aufweist als die Form I des Aspirin.
- Löslichkeitsuntersuchungen belegen die bessere Löslichkeitskinetik der Form AB gegenüber der Form I.
- Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen deutlich, dass sich die Kristallmorphologie der Form AB wesentlich von der der Form I unterscheidet.

Demnach ist es unstrittig, dass die Form AB wesentliche Neuerungen<sup>20</sup> gegenüber der bekannten Form I aufweist.

---

<sup>20</sup> Neuerungen im Sinne des Patentrechts sind:

1. Neu ist eine Erfindung dann, wenn Sie zum Anmeldezeitpunkt nicht zum Stand der Technik gehört.
2. Eine erfinderische Tätigkeit vorliegt, d.h. sich für den Fachmann die Erfindung nicht aus dem Stand der Technik ergibt.
3. Die Erfindung muss vorteilhaft sein.

## 9 Einfluss von Aspirinanhydrid auf die Entstehung der Form AB

Wie bereits im Kapitel 7.2 deutlich wurde, entsteht bei der Synthese von Aspirin teilweise Aspirinanhydrid als Nebenprodukt. Wie in Literatur<sup>[16]</sup> beschrieben ist, gibt es Hinweise, dass die Löslichkeit von Aspirin Form I durch Aspirinanhydrid beeinflusst wird. Ziel der hier durchgeführten Untersuchungen war es, herauszufinden ob Aspirinanhydrid Einfluss auf die Entstehung der Form AB hat. Aspirinanhydrid kann in wässrigen Lösungsmitteln als sehr instabil betrachtet werden. Bei Anwesenheit von Wasser bildet sich innerhalb sehr kurzer Zeit Aspirin.

### 9.1 Experimenteller Teil

Um herauszufinden welchen Einfluss die Anwesenheit von Aspirinanhydrid auf die Bildung der Form AB hat, wurden Synthesen wie in Kapitel 7.2.2 durchgeführt. Jedoch wurde neben den normalen Reagenzien auch noch Aspirinanhydrid zugesetzt.

Die Synthese erfolgte nach folgender Vorschrift:

In einem 250 mL Rundkolben werden 5,6 g Salicylsäure und eine variable Menge Aspirinanhydrid mit 10 mL Essigsäureanhydrid versetzt. Nach Zugabe von zwei Tropfen Schwefelsäure wird die Mischung in einem auf 50 °C vorgeheizten Ölbad erwärmt. Nachdem sich die Salicylsäure vollständig gelöst hat, wird die Lösung sofort in ein Becherglas gegossen, welches 90 mL gekühltes Wasser enthält.

Nach zwei Stunden Wartezeit wird der entstandene Kristallbrei mit Hilfe eines Büchnertrichters abfiltriert. Das so erhaltene rohe Aspirin wird anschließend aus 20 mL siedendem Wasser umkristallisiert. Zur Kristallisation wird die Lösung für 30 min. in einem Eiswasser / Natriumchlorid Gemisch abgekühlt.

Nach dem Abfiltrieren wird die Probe über Nacht bei 40 °C im Trockenschrank belassen.

Eine Variable Menge Aspirinanhidrid steht in dieser Synthesevorschrift für Mengen von 0,56 g bis 5,6 g Aspirinanhidrid. Das genaue Verhältnis ist in Tabelle 13 wiedergegeben.

Jeder dieser Versuche wurde drei Mal durchgeführt. Als Vergleichsversuche wurden Ansätze ohne Zugabe von Aspirinanhidrid durchgeführt.

Tabelle 13: Zusatz an Aspirinanhidrid

Versuchsnummer	Aspirinanhidrid in g
1	0,56
2	1,12
3	1,68
4	2,24
5	3,36
6	3,92
7	5,60

Tabelle 14: Tabellarische Auswertung der durchgeführten Versuche zur Darstellung der Form AB unter Zugabe von Aspirinanhydrid

Versuchsnummer	Ergebnis mit Zugabe von Aspirinanhydrid			Ergebnis ohne Zugabe von Aspirinanhydrid		
1 (0,56g AA)	I	AB	AB	AB	I	I
2 (1,12g AA)	AB	AB	I	I	AB	I
3 (1,68g AA)	AB	I	I	I	AB	AB
4 (2,24g AA)	AB	AB	AB	I	I	I
5 (3,36g AA)	AB	AB	AB	AB	I	I
6 (3,92g AA)	AB	AB	AB	I	AB	I
7 (5,60g AA)	AB	AB	AB	I	AB	I

#### Auswertung:

Wie in Tabelle 14 ersichtlich, ist die Wahrscheinlichkeit die Form AB zu erhalten größer, wenn Aspirinanhydrid zugesetzt wurde. Bei der Synthese der Form AB unter Zugabe von Aspirinanhydrid lieferten mehr als 90 % der Versuche die Form AB. Hingegen bei den Vergleichsversuchen nur 33 % der Versuche die Form AB ergaben. Aufgrund dieses klaren Unterschiedes wird deutlich, dass das Aspirinanhydrid einen deutlichen Einfluss auf die Bildung der Form AB hat.

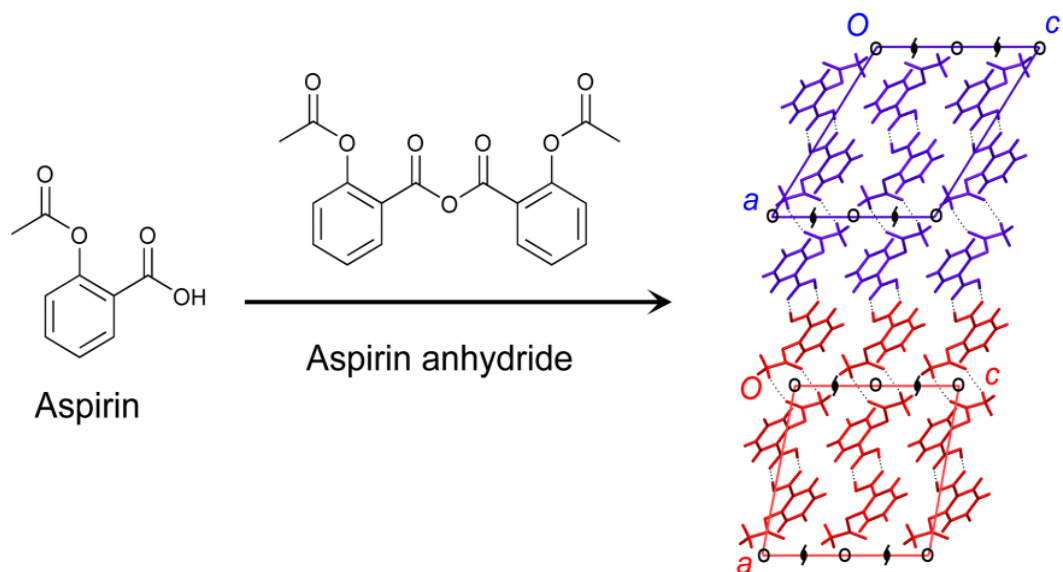


Abbildung 63: Einfluss von Aspirinanhydrid auf die Entstehung der Domänenstruktur

Ob das Aspirinanhydrid die Bildung der Form AB fördert, indem es z.B. die Bildung der Form AB anregt, oder ob das Aspirinanhydrid die Umwandlung der Form AB in die Form I hemmt, indem es die unterschiedlichen Domänen stabilisiert, konnte noch nicht abschließend geklärt werden.

Somit konnte anhand der durchgeführten Versuche nachgewiesen werden, dass die Zugabe von geeigneten Mengen Aspirinanhydrid die Entstehung der Form AB begünstigt.

Der Umkehrschluss, dass sich die Form AB nur bildet wenn Aspirinanhydrid hinzugesetzt wird, ist jedoch nicht zulässig. Vielmehr konnte gleichzeitig Versuche belegt werden, dass sich die Form AB auch bildet, wenn die Anwesenheit von Aspirinanhydrid ausgeschlossen werden kann.

So kann bei der Umkristallisation von Aspirin in Acetonitril -siehe Kapitel 7.2.1- wegen der Abwesenheit von Wasser davon ausgegangen werden, dass sich kein Aspirinanhydrid bilden kann. Trotzdem wird bei dem genannten Experiment die Form AB erhalten. *HPLC*-Untersuchungen haben eindeutig gezeigt, dass sich kein Aspirinanhydrid gebildet hat. Die geringere Langzeitstabilität dieses Produktes, siehe Kapitel 10.2, lässt wiederum den Schluss zu, dass Aspirinanhydrid stabilisierende Eigenschaften auf die Domänenstruktur hat.

## 10 Zur Stabilität des Aspirins

Beim Aspirin Form AB handelt es sich nicht um ein statisches System. Offenbar wird die Stabilität des Wirkstoffes von vielen kinetischen und thermodynamischen Faktoren beeinflusst. Gerade aber bei pharmazeutischen Wirkstoffen ist es essenziell, dass das eingesetzte Polymorph auch eine möglichst große Lagerstabilität aufweist.

So ist das Ziel der Stabilitätsprüfungen herauszufinden, ob ein pharmazeutischer Wirkstoff unter bestimmten Bedingungen in einer definierten Zeitperiode, Veränderungen aufweist. Aus den so erhaltenen Ergebnissen werden die Haltbarkeit und die Lagerbedingungen des Wirkstoffes abgeleitet. Ohne diesen Stabilitätstest wird kein pharmazeutischer Wirkstoff die Zulassung bekommen.

Ein Beispiel für die Bedeutung von Stabilitätstests ist das Antibiotikum *Chloramphenicol-palmitat*. Von diesem pharmazeutischen Wirkstoff sind drei Polymorphe bekannt. Die thermodynamisch stabile Form ist biologisch inaktiv, so dass im Arzneimittel eine metastabile Phase vorliegen muss. Diese darf sich nicht in die thermodynamisch stabilere Phase umwandeln, da sonst das Arzneimittel wirkungslos wäre<sup>[83]</sup>.

### 10.1 Stabilität der Form I

Eine akzeptable Stabilität der Form I des Aspirin ist gesichert. Da es sich bei der Form I des Aspirin um die thermodynamisch stabile Form handelt, ist keine Umwandlung in eine andere Form spontan nicht zu erwarten. Auch die Tatsache, dass sich die Form AB des Aspirin trotz intensiver Forschungen an der Form I erst über 100 Jahre nach dessen Erfindung herstellbar war, ist ein Hinweis dafür, dass die Form I als äußerst stabil zu betrachten ist.



## 10.2 Lagerstabilität der Form AB

Hinsichtlich der Lagerstabilität werden pharmazeutische Wirkstoffe Stresstests<sup>21</sup> unterworfen, um festzustellen ob und in welchen Umfang eine Umwandlung unter verschiedenen klimatischen Bedingungen stattfindet.

Die Einlagerung der Form AB erfolgte gemäß den *ICH*-Stressbedingungen<sup>[84,85]</sup>. Diese besagen, dass eine Substanz als lagerstabil angesehen werden kann, wenn innerhalb von sechs Monaten ab Einlagerung keine Veränderung der Proben festgestellt werden kann. Die Lagerbedingungen wurden wie folgt definiert:

- Einlagerung bei 25 °C und 30% rel. Luftfeuchte
- Einlagerung bei 25 °C und 75% rel. Luftfeuchte
- Einlagerung bei 25 °C und 0% rel. Luftfeuchte

Bei der Überprüfung der Lagerstabilität der Proben wurden die Produkte aller drei Synthesewege separat betrachtet. Die Herstellung der Proben erfolgte analog Kapitel 7.2.

Die synthetisierten Proben wurden direkt nach dem Trocknen eingelagert.

---

<sup>21</sup> Das Ziel von Stresstests ist es herauszufinden, ob ein pharmazeutischer Wirkstoff unter bestimmten Bedingungen (Licht, Luftfeuchtigkeit, Temperatur) sich während einer bestimmten Lagerdauer verändert.

Neun Proben wurden eingelagert:

1. AB aus Aspirin und Essigsäureanhydrid bei RT und 30% rel. Luftfeuchte
2. AB aus Aspirin und Essigsäureanhydrid bei RT und 75% rel. Luftfeuchte
3. AB aus Aspirin und Essigsäureanhydrid bei RT und 0% rel. Luftfeuchte
4. AB aus Aspirin und Acetonitril bei RT und 30% rel. Luftfeuchte
5. AB aus Aspirin und Acetonitril bei RT und 75% rel. Luftfeuchte
6. AB aus Aspirin und Acetonitril bei RT und 0% rel. Luftfeuchte
7. AB aus Salicylsäure bei RT und 30% rel. Luftfeuchte
8. AB aus Salicylsäure bei RT und 75% rel. Luftfeuchte
9. AB aus Salicylsäure bei RT und 0% rel. Luftfeuchte

Die eingelagerte Menge an Wirkstoff betrug am Anfang des jeweiligen Versuches ca. 50 g. Probenmaterial pro Versuch. Gemäß den *ICH*-Richtlinien wird eine Lagerstabilität von sechs Monaten ab Einlagerung gefordert. In den durchgeführten Versuchen wurde die Lagerdauer zusätzlich um drei Monate verlängert, so dass die Proben neun Monate untersucht wurden. Es ist davon auszugehen, dass die Proben, die die Einlagerungszeit von neun Monaten ohne Umwandlung überstanden haben als lagerstabil bezeichnet werden können.

Die Entnahme der Proben erfolgte nach folgendem Schema:

Tabelle 15: Entnahmeplan zu den Lagerstabilitäten

Probe	Entnahme nach
1	1 Woche
2	3 Wochen
3	4 Wochen
4	5 Wochen
5	5 Monate
6	7 Monate
7	9 Monate

So wurden am Ende des Stabilitätstests pro eingelagerte Probe sieben Messungen durchgeführt. Da neun verschiedene Proben eingelagert wurden, ergaben sich am Ende der Messreihe 63 Röntgenpulverdiffraktogramme.

Um den Umfang der Arbeit nicht zu überdehnen, werden nur die Pulverdiffraktogramme für die Synthesevorschrift 7.2.2 exemplarisch dargestellt.

### **10.3 Experimenteller Teil**

50 g Probensubstanz wurden in einer Petrischale vom Durchmesser 22 cm ausgebreitet. Die Gefüllte Schale wurde in einen Exsikkator gestellt. Im unteren Teil des Exsikkators befand sich jeweils

- für die Erzielung von 0% rel. Luftfeuchtigkeit trockenes Calcium (II) chlorid.
- für eine rel. Luftfeuchtigkeit von 30% eine gesättigte Lösung von Magnesium (II) chlorid in dest. Wasser.
- für eine rel. Luftfeuchtigkeit von 75% eine gesättigte Lösung von Natriumchlorid in dest. Wasser.

Die Exsikkatoren wurden in einen Trockenschrank verbracht, in dem eine Temperatur von 25 °C eingestellt war.

#### **10.3.1 Lagerstabilitäten Aspirin Form AB**

Die Lagerproben wurden analog zu den Vorschriften im Kap. 7.2 hergestellt.

Die Referenz-Pulverdiffraktogramme wurden direkt nach der Synthese aufgenommen. Dies ist in den Abbildungen jeweils mit der Bezeichnung „Start“ bezeichnet wiedergegeben. Während der Einlagerung konnten bei keiner der Proben optische Veränderungen beobachtet werden.

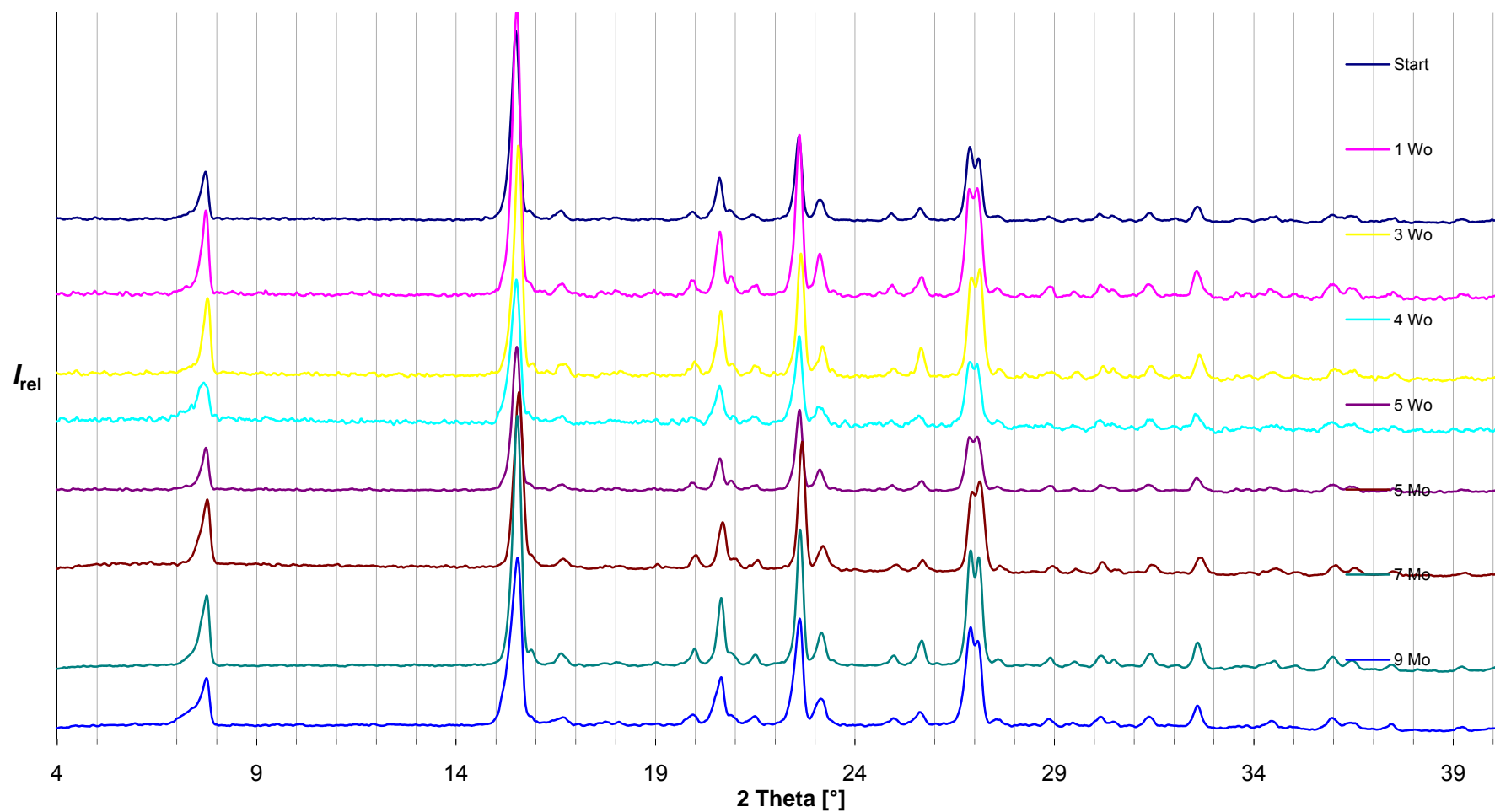


Abbildung 64: Übersicht Lagerstabilität Aspirin Form AB, Lagerbedingung trocken, dargestellt durch Synthese aus Salicylsäure und Essigsäureanhydrid

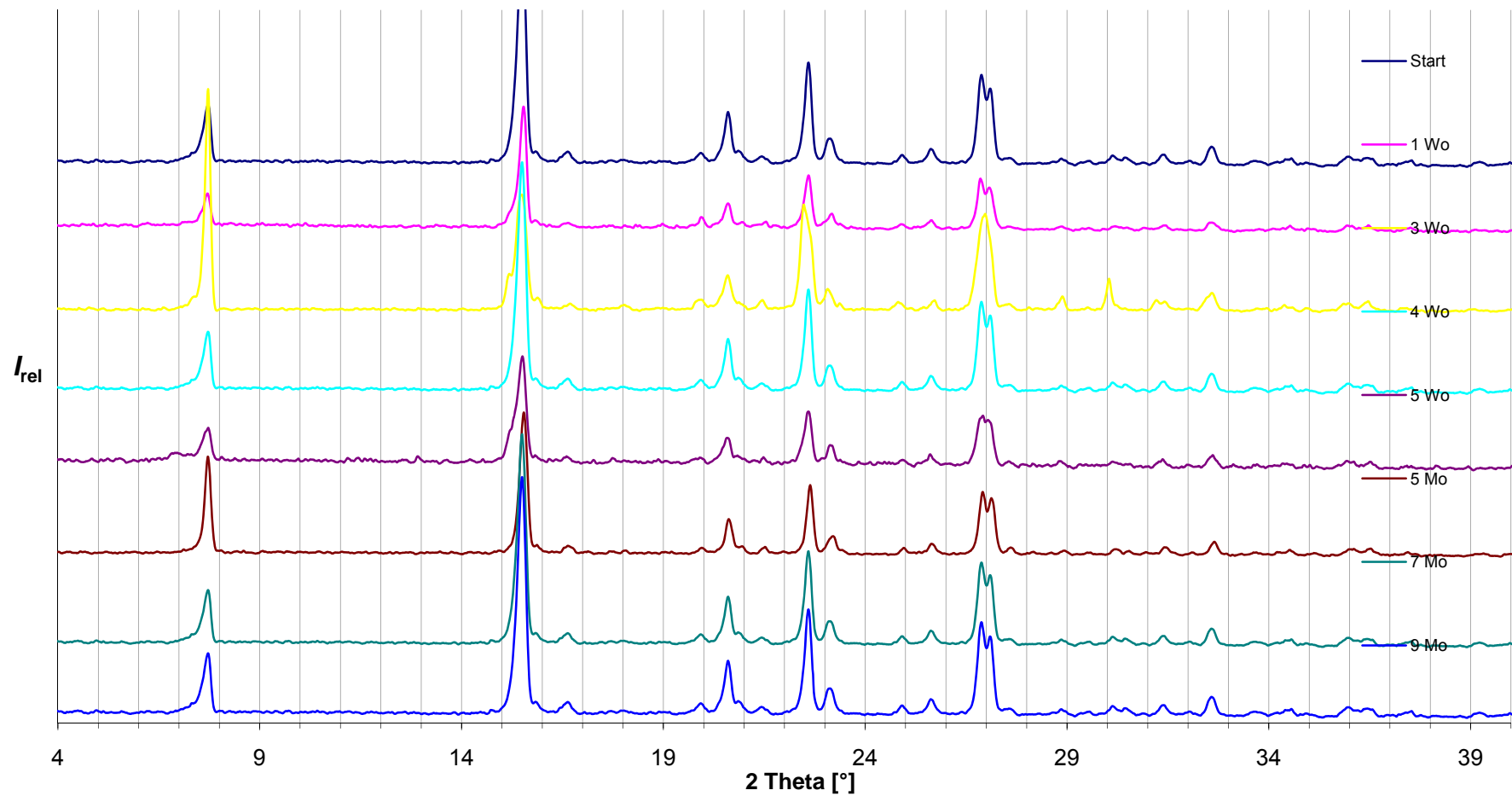


Abbildung 65: Übersicht Lagerstabilität Form AB, 30% Luftfeuchtigkeit, dargestellt durch Synthese Salicylsäure und Essigsäureanhydrid

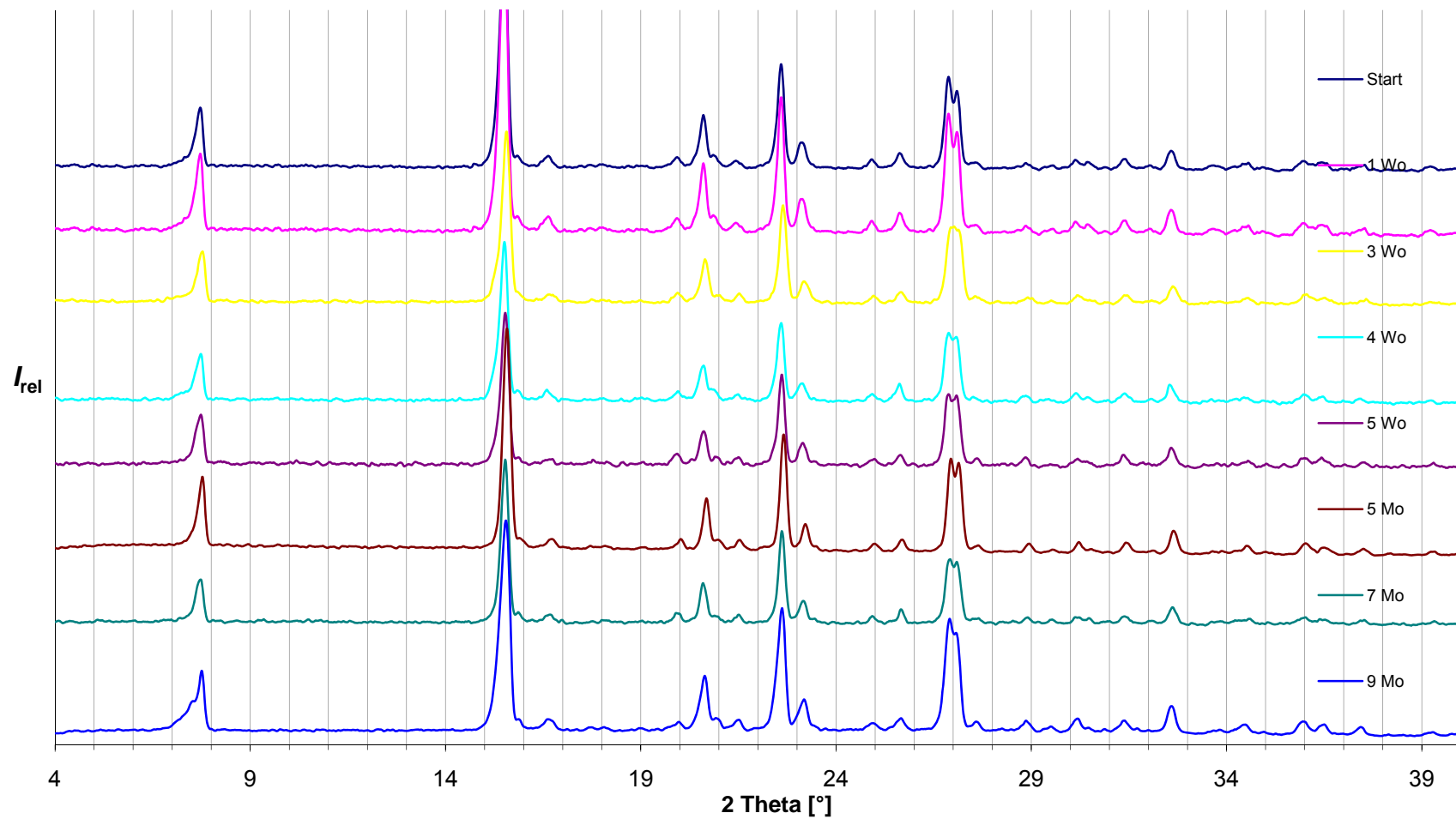


Abbildung 66: Übersicht Lagerstabilität Form AB, 75% Luftfeuchtigkeit, dargestellt durch Synthese aus Salicylsäure und Essigsäureanhydrid

## 10.4 Ergebnisse der Lagerversuche

Während der Untersuchungsdauer von neun Monaten war eine Wasseraufnahme optisch nicht erkennbar. Reaktionsprodukte einer Hydrolyse waren nicht nachweisbar.

Wie aus den Diffraktogrammen ersichtlich, sind in allen Messungen die drei diagnostischen Signale zur Detektion der Form AB enthalten. Demnach ist die Form AB als lagerstabil anzusehen. Es konnten weiterhin keine zusätzlichen Signale beobachtet werden. Dass die Signale der Proben unterschiedliche Intensitäten aufweisen, hängt mit der Messmethode und der Messdauer zusammen und erlaubt keinerlei Rückschlüsse auf eine Verringerung des Anteils der Form II in der Form AB. Da es sich bei der Form AB um die metastabile Form handelt, findet die Umwandlung in die stabile Form I demnach bei Raumtemperatur, wenn überhaupt, nur sehr langsam statt.

Nicht geklärt in diesem Zusammenhang ist der Einfluss von „Aspirinanhydrid, auf die Stabilität der Form AB. Erste Untersuchungen deuten auf eine stabilisierende Wirkung von Aspirinanhydrid hin. Siehe hierzu auch Kapitel 9

Es konnte bereits mehrfach beobachtet werden, dass die Form AB, welche unter Zuhilfenahme von Reaktionsbeschleunigern synthetisiert wurde, eine sehr geringe Lagerstabilität aufwies. Siehe hierzu auch Kapitel 7.2.3.



## 11 Druckstabilität / Tablettierbarkeit

Für die Verabreichung eines pharmazeutischen Wirkstoffs wird die Tablette bevorzugt. Etwa 65% aller am Markt befindlichen Arzneimittel kommen als Tabletten in den Handel<sup>[46]</sup>. Folgende Anforderungen müssen Tabletten erfüllen:

- billige und massenhafte Produktion auf geeigneten Maschinen sollte möglich sein
- gut zu verpacken und zu transportieren
- gute Abschottung gegen äußere Einflüsse
- hohe Stabilität des Wirkstoffes in der Arzneiform
- präzise dosierbar

Die meisten pharmazeutischen Wirkstoffe können tablettiert werden. Einige werden direkt, das heißt sie werden ohne weitere Aufarbeitung des Pulvers oder Pulvergemisches (Direkttablettierung) zur Tablette gepresst. Andere wiederum, diese stellen den Hauptanteil dar, werden über Zwischenstufen z.B. des Granulierens zu Tabletten verarbeitet. In aller Regel erfolgt neben dem eigentlichen pharmazeutischen Wirkstoff auch noch die Zugabe von weiteren Hilfsstoffen, die Tablette wird formuliert. Dieses stellt einen sehr aufwändigen Prozess dar.

Einige dieser Hilfsstoffe werden nur zugesetzt um zu bewirken, dass die Tablette nicht zerfällt. Die Hilfsstoffe bewirken eine bessere Partikelhaftung. Andere Hilfsmittel sind beispielsweise die sogenannten Sprengmittel, welche dafür sorgen, dass sich die Tablette im Magen-Darm-Trakt schnellstens zersetzt.

Einige Tabletten werden aus unterschiedlichen Gründen noch mit einem Überzug versehen:

- Schutz vor äußeren Einflüssen wie z.B. Licht oder Luftempfindlichkeit
- Erleichtern der Aufnahme
- Erzielung einer Resistenz gegen die Magensäure
- Überdecken eines unangenehmen Geschmacks.

Bei der Herstellung von Tabletten geht man normalerweise dazu über, den pharmazeutischen Wirkstoff zu granulieren. Die Granulation dient einerseits dazu eine einheitliche Partikelgröße zu erhalten, andererseits erhöht die Granulation die Fließeigenschaften des Wirkstoffs. Die Fließeigenschaften sind wichtig. Stetiges Eingreifen in die Tablettierung erhöht die Kosten und macht den Prozess unwirtschaftlicher.

Für die Granulation selber gibt es hauptsächlich drei Verfahren:

- Nassgranulierung
- Trockengranulierung
- Wirbelschichtgranulierung

Die Feuchtgranulation ist hierbei das verbreitetste Verfahren. Da die Form AB hydrolyseempfindlich ist, sollte hier geprüft werden, wie gut der Wirkstoff für die Direkttablettierung geeignet ist.

Aspirin Form I ist nicht gut geeignet für die Direkttablettierung. Der Pressling ist nicht formstabil und würde ohne besondere Behandlung schon bei der Entnahme aus dem Blister zerfallen. Aus diesem Grunde werden bei der Form I des Aspirin Hilfsstoffe, zumeist Cellulose zugesetzt.

Der Druckstabilität eines pharmazeutischen Wirkstoffs kommt eine hohe Bedeutung zu. Es muss sichergestellt werden, dass während der Verarbeitung eines Wirkstoffes keine Umwandlung in ein anderes Polymorph oder gar eine Zersetzung des Wirkstoffs stattfindet. Die ersten Untersuchungen zu Form AB zeigten, dass diese empfindlich auf erhöhten Druck reagiert. Die Untersuchungen gingen von längeren Zeitintervallen bei

erhöhtem Druck aus. Das Pressen von Tabletten geschieht jedoch maschinell in Bruchteilen von Sekunden. So dass es für diesen Anwendungszweck nicht von Bedeutung ist, wie lange der einwirkende Druck ohne Phasenveränderung wirkt. Vielmehr kommt es auf den einwirkenden Spitzendruck an.

Aus zeitlichen Gründen konnten nur Proben der Form AB, synthetisiert nach Kapitel 7.2.2, untersucht werden. Der Wirkstoff wurde ohne weitere Behandlung verwendet. Eine Angleichung der Partikelgrößen fand nicht statt. Ebenso wurde auf die Zugabe von Hilfsstoffen verzichtet, da diese einerseits das Messergebnis verfälschen könnten, anderseits wieder ein Parameter mehr darstellen, den es zu kontrollieren gilt.

Die Untersuchungen zur Druckstabilität wurden vom Autor am Institut für Pharmazie der Universität Innsbruck, *Prof. U. Griesser*, in der Zeit vom 24.03 bis 28.03.2008 vorgenommen.

### **11.1 Experimenteller Teil**

Um herauszufinden, wie gut die polymorphe Form II des Aspirin zum Tablettieren geeignet ist, wurden jeweils 500 mg verpresst. Der Druck, mit dem die Tabletten hergestellt wurden, wurde kontinuierlich erhöht. Begonnen wurde mit einer Kraft von 3 kN. Der Stempel wurde entlastet, sobald der gewünschte Druck erreicht war. Die Tabletten wurden auf einer Presse der Firma *Paul Weber* hergestellt. Die eingestellte Kraft konnte komfortabel auf 0,5 kN genau einjustiert werden.

Tabelle 16: Druckverlauf bei der Anfertigung der ASS Form AB Tabletten

Kraft in kN	Gepresste Tabletten
3	3
4	3
5	3
6	5
7	5
8	5
9	5
10	5
12	5
14	5
16	5



Abbildung 67: Presse zur Erzeugung von Tabletten, unter Einhaltung eines bestimmten Drucks

Die so erhaltenen Tabletten wurden anschließend auf ihre Bruchfestigkeit untersucht. Hierzu wurde eine Tablette von Hand in das Tablettenhärte-Testgerät eingelegt. Spezielle Bruchbacken üben nun einen stetig ansteigenden Druck auf die Tablette aus. Der Druck, bei dem die Tablette zerbricht wird auf dem Gerät angezeigt. Siehe Abbildung 68.

Die käuflich zu erwerbenden Tabletten der Form I hatten im Durchschnitt eine Bruchfestigkeit von etwa 72N. Gefordert wird eine Bruchfestigkeit des Komprimats von 40-100N<sup>[2]</sup>



Abbildung 68: Apparatur zur Bestimmung des Bruchwiderstandes einer Tablette

Die verbliebenen Tabletten wurden von Innsbruck wieder nach Essen verbracht, wo eine sofortige Untersuchung mit Hilfe der Röntgenpulverdiffraktometrie erfolgte. Hierdurch sollte festgestellt werden, wie groß, bzw. ob und im welchen Maße eine Umwandlung der Form AB durch die Tablettierung stattgefunden hat.

## 11.2 Ergebnisse der Druckstabilitätsuntersuchungen

Bei der Herstellung der Presslinge fiel auf, dass die Presslinge der Form I sehr schnell zu Fragmentierung neigten. Erst ab einer Kraft von 8 kN gelang es, die Tabletten zu entnehmen ohne sie dabei zu zerstören.

Die Tabletten der Form AB hingegen waren ab einer Kraft von 3 kN ohne Probleme aus der Form zu entnehmen.

Eine Übersicht über die entnommenen Tabletten und die jeweilige Bruchfestigkeit gibt die Tabelle 17.

Tabelle 17: Auflistung der Bruchfestigkeiten bezogen auf die Kraft

<b>Kraft in kN</b>	<b>Bruchfestigkeit Form I in N</b>	<b>Bruchfestigkeit Form AB in N</b>
3	Nicht entnehmbar	22
4	Nicht entnehmbar	22
5	Nicht entnehmbar	30
6	Nicht entnehmbar	32
7	Nicht entnehmbar	38
8	20	46
9	24	50
10	32	54
12	38	60
14	44	74
16	50	92

Die Bruchfestigkeit der Tabletten der Form AB liegt deutlich über der Bruchfestigkeit der Form-I-Tabletten. Dieses Verhalten ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, dass die Kristalle der Form AB wesentlich kleiner sind, als die Kristalle der Form I; siehe hierzu auch Kapitel 8.9. Die scharfkantige Oberfläche der Form AB verzahnt sich unter Druck ineinander, sodass besonders stabile Tabletten entstehen.

Die viel größeren, abgerundeten Kristalle der Form I hingegen können sich nicht so gut verzahnen, sodass die hergestellten Tabletten viel fragiler sind. Der Grund liegt unter anderem in der kleineren Oberfläche der Kristalle der Form I.

Die Druckstabilität der Form AB war, wie bereits in Abschnitt 11 genannt, begrenzt. Bei einem Wert von 14 kN erfolgte bereits eine komplette

Umwandlung der Form AB in die Form I. Die hierzu angefertigten Pulverdiffraktogramme sind in Abbildung 69 wiedergegeben.

Die drei diagnostischen Signale liegen bei  $15,9^\circ$ ,  $19,9^\circ$  und  $25,6^\circ$   $2\theta$ . Vor dem Druckversuch ist klar zu erkennen, dass alle Signale im Pulverdiffraktogramm vorhanden sind (blaue Linie). Nach der Einwirkung von 12 kN konnte immer noch die Form AB nachgewiesen werden (pinkfarbene Linie). Nachdem die Probe einen Kraft von 14 kN ausgesetzt war, war keines der diagnostischen Signale in den PXRD zu finden (gelbe Linie). Die Intensitäten des 14-kN-PXRDs wurden gegenüber den anderen Vergleichsmessungen vergrößert dargestellt, um die Umwandlung deutlicher zu machen.

Wie bereits in Kapitel 7 beschrieben, handelt es sich bei der Form AB um eine Domänenstruktur. Diese Domänen der hypothetischen Form II werden anscheinend durch den einwirkenden Druck wieder in die ursprüngliche Form, die der stabilen Form I, überführt. Dieses Ergebnis entspricht den Untersuchungen von Literatur<sup>[7]</sup> Weiterhin decken sich diese Ergebnisse mit denen der übrigen Analytik.



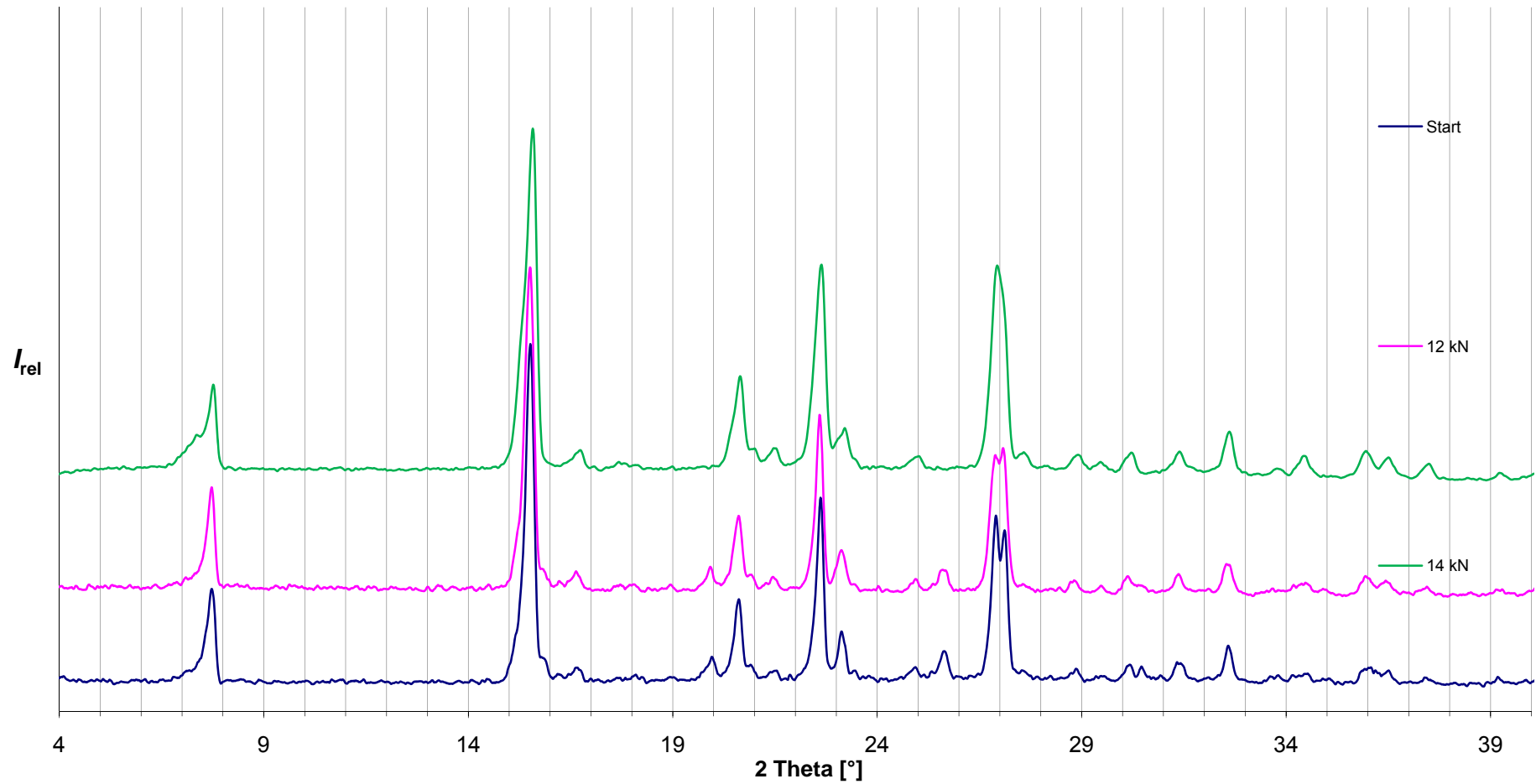


Abbildung 69: Form AB nach unterschiedlichen Drücken bei der Tablettierung

## 12 Hydrolyse des Aspirin

Aspirin unterliegt einer hydrolytischen Zersetzung. Aus diesem Grund riecht das zunächst geruchlose Aspirin nach längerer Lagerung in feuchter Atmosphäre häufig nach Essigsäure.

Wässrige Lösungen des Aspirin sind demnach nicht lagerstabil.

Beim Aspirin ist die phenolische Gruppe der Salicylsäure acetyliert. Diese Esterbindung wird in feuchter und/oder alkalischer Umgebung entsprechend einfach in Salicylsäure und freie Essigsäure gespalten.

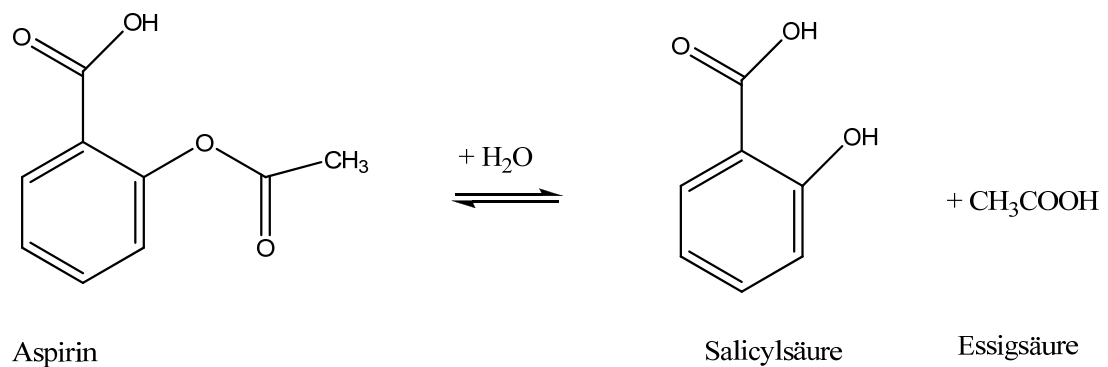


Abbildung 70: Hydrolysereaktion von Aspirin mit Wasser

Die Hydrolyse des Aspirin ist Säure-Base-katalysiert. Bei dieser Reaktion ist die Protonierung des Esters am Carbonylsauerstoff der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Bei der Reaktion handelt es sich um eine Reaktion erster Ordnung. Der Mechanismus der intramolekularen Katalyse ist in Abbildung 71 wiedergegeben.

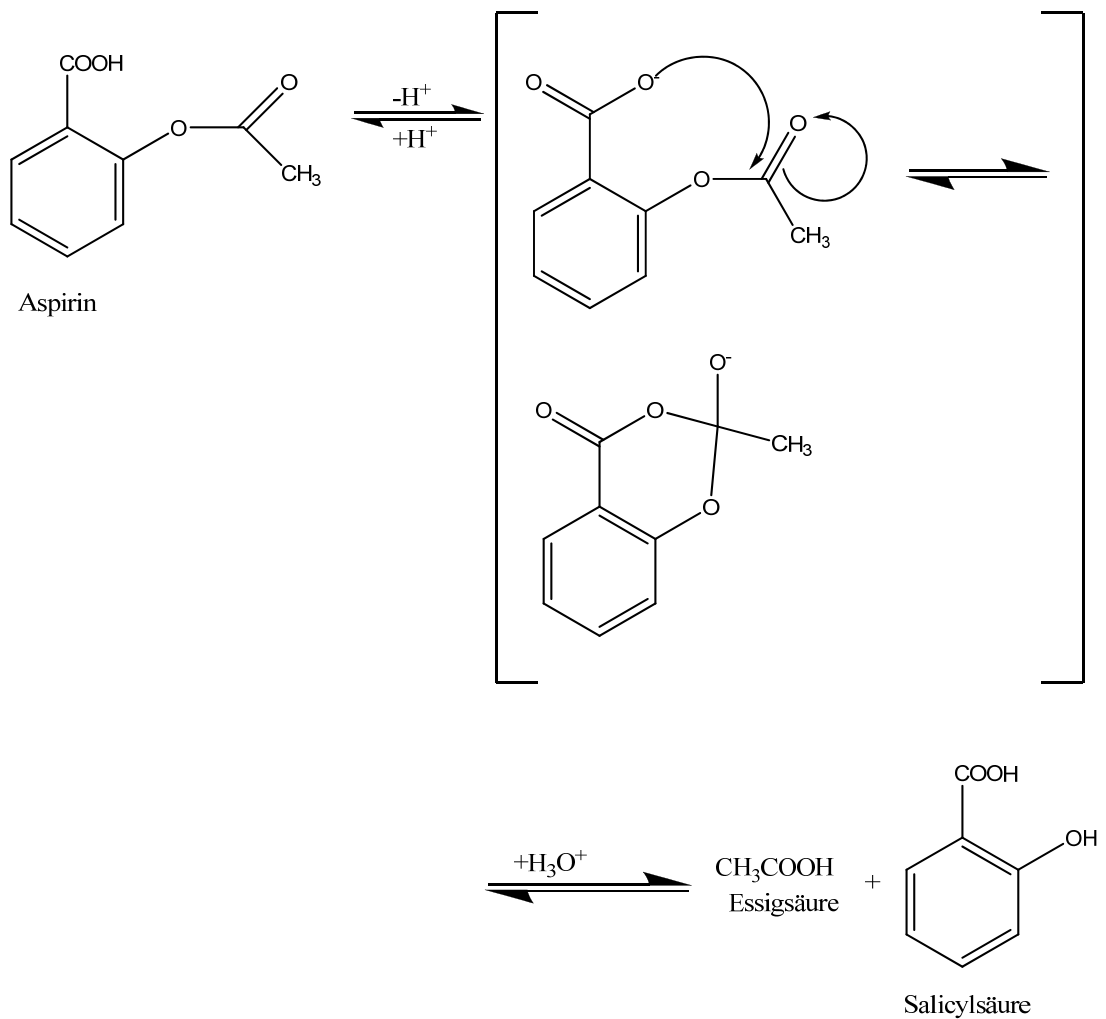


Abbildung 71: ASS-Hydrolyse-Mechanismus

Als aromatischer Ester besitzt Aspirin eine gute Abgangsgruppe und ist aus diesem Grund besonders hydrolyseanfällig. In pharmazeutischen Formulierungen werden aus diesem Grunde Hilfsstoffe zugesetzt, um die Hydrolyse zu unterdrücken. Oftmals werden die Tabletten mit Paraffin beschichtet. Die Hydrolyse des Aspirin ist pH-abhängig. *E.R Garret* erstellte eine Kurve, aus der die pH-Abhängigkeit der Hydrolyse ersichtlich ist.

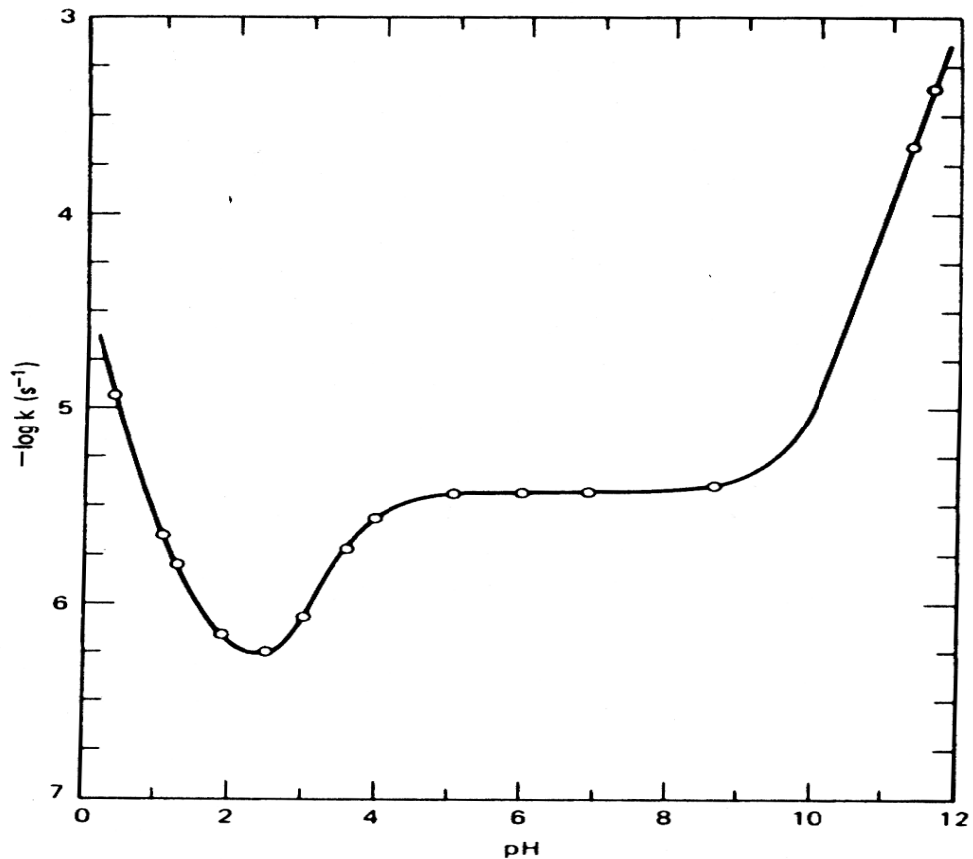


Abbildung 72: pH Abhängigkeit der Hydrolyse von Aspirin bei 25 °C

Eine sehr ausgeprägte Katalyse durch  $\text{H}_3\text{O}^+$ -Ionen findet im pH-Bereich von 0-2,1 statt.

Bei einem pH-Wert von 2,5 ist die Aspirinlösung am stabilsten. Diese Stabilität lässt sich auf folgenden Effekt zurückführen:

Die Anionen der Säure werden durch die negative Ladung gegenüber dem Angriff des ebenfalls geladenen *Hydroxylions* stabilisiert. Mit steigender  $\text{OH}^-$ -Konzentration steigt gleichfalls auch die Konzentration des Aspirinanions an. In dem pH-Bereich von ca. 2,5 kompensieren sich diese Effekte, so dass hier ein stabiler pH-Bereich vorliegt.

Im pH-Bereich von 4-10 liegt ein Großteil des Aspirins als Carboxylat-Ionen vor. Hierbei ist ein intramolekularer Angriff durch die benachbarte Carboxylgruppe möglich.

Ab einem pH-Bereich von 10 wird die Hydrolyse durch *Hydroxylionen* katalysiert, was einen sehr starken Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit zur Folge hat.

Die Halbwertszeit von Aspirin bei pH 7,00 und 25 °C beträgt 52h.

In Lesson, Mattocks<sup>[86]</sup> wird die Hydrolyse von Aspirin ebenfalls beschrieben. Jedoch wird hier Aspirinpulver untersucht, welches eine konstante Partikelgröße von 100-140 µm besitzt. Folgenden Mechanismus wird postuliert:

Es findet eine sehr rasche Absorption von Wasser an der Aspirin-Oberfläche statt. Die Dichte dieses Films ist wiederum abhängig vom Dampfdruck. Es findet nun eine Auflösung von Aspirin in diesen Wasserfilm statt, sodass eine gesättigte Aspirin Lösung entsteht. Diese Lösung wird anschließend, wie bereits in Abbildung 71 beschrieben, hydrolysiert.

G. Guanti<sup>[87]</sup> beschreibt im Zusammenhang mit der Hydrolyse von Aspirin den Effekt von Ethanol auf die Hydrolysereaktion. Alle Angaben beziehen sich auf den pH-Bereich von 2,5:

<b>Etanol in %</b>	<b>Hydrolyse 10<sup>6</sup>k (s<sup>-1</sup>)</b>
0	3,65
20	5,02
40	9,24
60	14,3

Abbildung 73: Einfluß von Ethanol auf die Hydrolyse des Aspirins bei pH 2,5.

Die Hydrolyse wird verlangsamt, wenn man die Aspirinlösung mit Polyethylenglycol 400 versetzt.

## 13 Zusammenfassung und Ausblick

Die im Rahmen dieser Dissertation beschriebenen Arbeiten behandeln einige, relevante Eigenschaften der neuen Modifikation des Aspirin; der polymorphen Form AB.

Wie im Kapitel 7 gezeigt, handelt es sich bei der Form AB um eine sogenannte Domänenstruktur. Hierbei treten die Form I und die Form II des Aspirin in unterschiedlich großen, ineinander verwachsenen Domänen, in einem Kristall auf. Diese Domänen enthalten jeweils Schichten aus paarweise angeordneten Molekülen des Aspirin. Die Schichten sind je nach Form unterschiedlich angeordnet. In der seit langem bekannten Form I entstehen durch C-H $\cdots$ O Wechselwirkungen zentrosymmetrische Dimere. In der Form II liegen im Gegensatz zur Form I sogenannte Katemere vor.

Die Form II des Aspirin wird hier als hypothetisch angesehen, da sich die Daten die im Jahre 2005 von *M. Zaworotko* publiziert wurden als nachweislich nicht belastbar erwiesen.

Der Beweis für die Existenz dieser Domänen konnte mittels Einkristallstrukturanalyse erbracht werden.

Die Form AB des Aspirin ist metastabil. Die thermodynamisch stabile polymorphe Form des Aspirin ist die Form I. Die höhere Gitterenergie und damit die geringere Stabilität der Form AB wird durch den geringeren Schmelzpunkt, siehe Kapitel 8.3, durch die bessere Löslichkeit, siehe Kapitel 8.8, die Terahertz-spektroskopischen Untersuchungen, siehe Kapitel 8.5 und die Untersuchungen zur Druckstabilität gemäß Kapitel 11 untermauert.

Mit den Arbeiten zur vorliegenden Dissertation konnte ganz eindeutig bewiesen werden, dass die Form AB des Aspirins nicht identisch ist, mit der von *Zaworotko et al.* publizierten „Form II“.

Im Laufe dieser Arbeit wurden verschiedene Synthesewege erarbeitet, um die Form AB, ausgehend von verschiedenen Edukten, zu erhalten:

Der vergleichsweise beste Syntheseweg die Form AB des Aspirin zu erhalten, ist die Umkristallisation von Aspirin aus Acetonitril. Da die auf diesem Weg erhaltene Form AB jedoch nur begrenzt lagerstabil ist, wurden weitere Synthesewege erarbeitet.

Die größten Mengen der Form AB konnten aus Salicylsäure und Essigsäureanhydrid dargestellt werden. Dieser Weg war prinzipiell gut durchführbar und lieferte ein lagerstabiles Produkt.

Die Zugabe von verschiedenen Reaktionsbeschleunigern wie zum Beispiel 1,4-Dioxan oder Methanol erlaubte es, die Ausbeute der Form AB weiter zu optimieren.

Gegen Ende der Untersuchungen zur Form AB wurde eine weitere Methode erschlossen. Diese geht von der Umkristallisation von Aspirin aus Essigsäureanhydrid aus. Dieses Verfahren ist auch in größeren Maßstäben durchführbar, was für zukünftige, gegebenenfalls technische Maßstäbe relevant sein könnte.

Neben der Optimierung der Synthese wurde untersucht, ob Aspirinanhydrid, welches bei der Synthese als Nebenprodukt entsteht, Einfluss auf die Darstellung der Form AB hat. Hierzu konnte eindeutig bewiesen werden, dass die Zugabe von geeigneten Anteilen Aspirinanhydrid die Entstehung der Form AB begünstigt.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit war die Charakterisierung der „neuen“ Eigenschaften von Form AB. So erfolgte eine umfangreiche Charakterisierung mittels verschiedenster Verfahren.

Hier sind zunächst als Standardmethoden zu nennen: *DSC*, Thermomikroskopie, *HPLC*, *PXRD*, Lösungs-NMR, und *UV/VIS*-Spektroskopie.

Des Weiteren haben Festkörper-NMR-Untersuchungen Aufschluss über die Anteile an Form I und Form II innerhalb einer Probe gegeben.

Kurze Tests zur Lagerstabilität der Form zeigten, dass die Proben, die für neun Monate nach standardisierten Bedingungen, unter Variation der

Luftfeuchtigkeit eingelagert wurden, ein unverändertes *PXRD* mit den diagnostischen Signalen für die Form AB zeigten.

Weiterhin wurden Untersuchungen zur praktischen Verwendung der Form AB vorgenommen. Neben der Entwicklung eines Verfahrens, welches es erlaubt die Form AB in großen Mengen zu synthetisieren, wurden Untersuchungen zur Tablettierbarkeit und zur Bruchfestigkeit durchgeführt. So konnte gezeigt werden, dass die Form AB bei vergleichsweise geringerem Druck verpresst, eine höhere Bruchfestigkeit ausweist als die Form I des Aspirin.

Bei den Untersuchungen zur Löslichkeitskinetik wurde bei gleicher Partikelgröße eine der Form I überlegene Auflösungskinetik festgestellt. Dieser Aspekt könnte für eine gegebenenfalls kommerzielle Anwendung von Nutzen sein, da bei geeigneter Optimierung dieser Eigenschaft, ein sich schneller auflösendes Medikament deutliche pharmakologische Vorteile haben könnte.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen, dass die durchschnittliche Partikelgröße der Form AB des Aspirins um den Faktor 200 kleiner ist, als diejenige der Form I. Es ist davon auszugehen, dass die in der Form AB vorliegende Domänenstruktur aus Form I und Form II für die kleinere Partikelgröße verantwortlich ist, da es Hinweise gibt, dass die Form-II-Domänen bis zu einer Grenzgröße stabil sind und bei Überschreitung dieses Bereiches eine Umwandlung in die Form I passiert.



Für die Weiterführung dieses Projektes sind umfangreiche systematische – und damit langwierige – Untersuchungen erforderlich. Hier sind vorrangig folgende Punkte zu nennen.

- Weitergehende Untersuchungen zum Einfluss von Aspirin-anhydrid auf die Stabilisierung der Form AB. Es ist noch nicht geklärt, welchen Einfluß Aspirin-anhydrid bei der Synthese der Form AB hat.
- Alternative Darstellungsmethoden der Form AB
- Optimierung der Darstellung von Einkristallen der Form AB um Untersuchungen zur Domänenengröße der Form AB durchzuführen.
- Weitergehende Polymorphie-Screenings zum Aspirin  
Es können Anstrengungen unternommen werden, eine weitere polymorphe Form des Aspirin darzustellen.  
Hierzu würden sich unter anderem folgende Screening-Methoden anbieten:
  - Variation von Umgebungsparametern wie Druck und Temperatur
  - Variation von Lösungsmitteln beziehungsweise Lösungsmittelgemischen mit differierenden Zusammensetzungen
- Kristallisationen aus Lösungen- Diffusion über die Gasphase

## **14 Anhang**

Datum & Uhrzeit	Start: 25.08.08	Start: 11:15Uhr
	Ende: 26.08.08	Ende:
Probennummer	SASS_S1E1SA1_01	Platz: 1

### Arbeitsanweisung Herstellung von ASS Form A/B aus Salicylsäure

Chemikalien	Soll	Ist
Salicylsäure	5,6 g Analysenwaage	5,6002 g
Essigsäureanhydrid	10,0 mL Vollpipette	10,0 mL
Schwefelsäure	0,3 mL Eppendorf Pipette	0,3 mL
Eis erstes Eisbad	800 g Laborwaage	800,2 g
H <sub>2</sub> O erstes Eisbad	100 g Laborwaage	99,9 g
NaCl erstes Eisbad	100 g Laborwaage	100,3 g
Eis zweites Eisbad	800 g Laborwaage	800,2 g
H <sub>2</sub> O zweites Eisbad	100 g Laborwaage	100,5 g
NaCl zweites Eisbad	100 g Laborwaage	100,4 g

#### **Geräte:**

1. Aufbau unter dem Abzug
2. Große Kristallisationsschale als Eisbad
3. 250 mL Bechergläser

#### **Durchführung:**

1. Die Ölbäder werden auf 50°C vorgeheizt.
2. Ein Eisbad aus Eis Wasser und NaCl wird vorbereitet und 3 250 mL mit jeweils 90 mL H<sub>2</sub>O gekühlt.
3. Dann wird die Salicylsäure mit einem Schnappdeckelgläschen in den Kolben gegeben und mit dem Essigsäureanhydrid eingespült. Nun wird die Schwefelsäure mit einer Eppendorf Pipette dazugegeben.  
Die Temperatur in dem Kolben wird regelmäßig mit dem IR Thermometer kontrolliert.

30 s	29,4 °C
120 s	29,8 °C
300 s	29,7 °C

Nachdem sich die Salicylsäure vollständig gelöst hat wird der Kolbeninhalt in eins der drei Bechergläser gegeben.

4. Nach 120 min wird die Acetylsalicylsäure leicht feucht abfiltriert. Da teilweise in der Nutsche noch weiteres ASS ausfällt wird die Mutterlauge insgesamt 3 mal filtriert.  
Die Acetylsalicylsäure wird zurück in das Becherglas gegeben und aus 20 mL vorgeheizten (Siedehitze) dest. H<sub>2</sub>O umkristallisiert.
5. Anschließend wird das Becherglas für 30 min in Eis/Wasser NaCl Gemisch abgekühlt. Jetzt wird die Acetylsalicylsäure möglichst trocken filtriert
6. Ausbeute Feucht:
7. Die Probe wird über Nacht bei 40 °C getrocknet.
8. Ausbeute Trocken:
- 9 Aufnahme eines Pulverdiffraktogrammes.

Datum & Uhrzeit	Start: 28.08.08	Start: 11:15Uhr
	Ende: 28.08.08	Ende:
Probennummer	SASS_Acetonitril2	Platz: 1

**Arbeitsanweisung Herstellung von ASS Form A/B aus acetylsalicylsäure und Acetonitril**

Chemikalien	Soll	Ist
Acetylsalicylsäure	15,0 g Analysenwaage	15,02 g
Acetonitril	10,0 mL Vollpipette	10,0 mL
Eis für Eisbad	800 g Laborwaage	800,0 g
H <sub>2</sub> O erstes Eisbad	100 g Laborwaage	99,9 g

**Geräte:**

1. Aufbau unter dem Abzug
2. Große Kristallisationsschale als Eisbad
3. 100 mL Rundkolben

**Durchführung:**

1. Die Ölbäder werden auf 70°C vorgeheizt.
2. Ein Eisbad aus Eis Wasser wird vorbereitet.
3. Anschließend werden, 15g Acetylsalicylsäure und 10 mL Acetonitril im 100 mL Rundkolben erwärmt..  
Die Temperatur in dem Kolben wird regelmäßig mit dem IR Thermometer kontrolliert.

30 s	39,2 °C
120 s	52,4 °C
300 s	60,6 °C

Nachdem eine Temperatur von 60 °C im inneren des Rundkolben erreicht wurde wird mit Hilfe einer Pipette so viel Acetonitril zugetropft, dass die Acetylsalicylsäure komplett in Lösung geht.

4. Um eventuell vorhandene Kristallisationskeime zu zerstören, wird die Lösung anschließend für fünf Minuten auf 75 °C erhitzt. Die Temperatur in dem Kolben wird regelmäßig mit dem IR Thermometer kontrolliert.
5. Anschließend wird der Rundkolben für 30 min in Eis/Wasser Gemisch abgekühlt. Jetzt wird die Acetylsalicylsäure möglichst trocken filtriert
6. Ausbeute Feucht:
7. Die Probe wird über Nacht bei 40°C getrocknet.
8. Ausbeute Trocken:
- 9 Aufnahme eines PXRD's

## **Arbeitsanweisung Herstellung von ASS Form AB aus Acetylsalicylsäure und Essigsäureanhydrid**

<b>Chemikalien</b>	<b>Soll</b>	<b>Ist</b>
Acetylsalicylsäure	30,0 g Analysenwaage	30,00 g
Essigsäureanhydrid	40,0 mL Vollpipette	40, mL
Eis für Eisbad	800 g Laborwaage	800,0 g
Schwefelsäure	1 Tropfen Pipette	1 Tropfen
Dest. Wasser	150 mL Messzylinder	150 mL
H <sub>2</sub> O Eisbad	100 g Laborwaage	100,00 g

### **Geräte:**

1. Aufbau unter dem Abzug
2. Große Kristallisationsschale zum kühlen des Wassers
3. 250 mL Rundkolben

### **Durchführung:**

1. Die Ölbäder werden auf 100 °C vorgeheizt.
2. Ein Eisbad aus Eis Wasser wird vorbereitet und 150 mL dest. Wasser werden vorgekühlt.
3. Anschließend werden, 30g Acetylsalicylsäure mit 40 mL Acetonitril im 250 mL Rundkolben erwärmt. Ein Tropfen konz. Schwefelsäure wird zugegeben. Die Temperatur in dem Kolben wird regelmäßig mit dem IR Thermometer kontrolliert.

60s	42,2 °C
120 s	62,4 °C
300 s	100,6 °C

Nach dem die Temperatur von 100 °C erreicht wurden wird so lange gerührt, bis alle Acetylsalicylsäure Kristalle in Lösung gegangen sind. Die Rührgeschwindigkeit soll möglichst groß sein.

4. Nach dem Lösen der Acetylsalicylsäure Kristalle wird die Mischung im Rundkolben für 15 min. bei Raumtemperatur stehen gelassen.
5. Jetzt wird der Inhalt des Rundkolbens mit dem vorgekühlten Wasser vorsichtig überschichtet. Die Mischung wird 120 Minuten zur Kristallisation stehengelassen. Anschließend wird über einem Büchnertrichter ab filtriert.
6. Ausbeute Feucht:
7. Die Probe wird über Nacht bei 40 °C getrocknet.
8. Ausbeute Trocken:
- 9 Aufnahme eines Pulverdiffraktogrammes.

## 14.1 Gerätespezifikationen:

Im Folgenden sind die wichtigsten Spezifikationen der für die Untersuchungen eingesetzten Gerätschaften, sowie relevante Parameter und Anmerkungen zu den Messungen aufgeführt.

### 14.1.1 PXRD

#### STOE Transmissions-Diffraktometer STADI P (2003-10)

Monochromator: gebogener Germaniummonochromator

Detektor: IP-PSD (STOE), Datenerfassungsbereich  $140^\circ$   $2\theta$

Probenträger: Folienträger, Folien: gestanzte Acetatfolie

Kapillarprobenträger, Kapillardurchmesser 0.5 mm

Messparameter:

Generator: 50 kV, 30 mA

Strahlung: Cu,  $K\alpha_1$

Messzeit: Erstmessung: 10 min

Hauptmessungen: 3x 30 min

Symmetrische Detektorstellung

Die *PXRD*-Messungen sind, wenn nicht anders erwähnt, mittels Folienträger durchgeführt worden.

Die Messdatenfiles sind weder einer Untergrundsubtraktion noch einem Glättungsalgorithmus unterworfen worden.

#### 14.1.2 Pulverdiffraktometrie

Die Untersuchung der feinkristallinen Proben erfolgte mit dem *STOE*-Transmissions-Pulverdiffraktometer. Es enthält einen Germanium-Primärmonochromator (*Johann*-Typ) für die Cu-K $\alpha_1$ -Strahlung mit der Wellenlänge von 1,54060 Å und einen positionssensiblen Detektor (PSD). Der vom Detektor gleichzeitig erfasste Winkelbereich beträgt  $2\theta = 140^\circ$ . Diese *Image-Plate*-Messungen sind wegen ihrer kurzen Messzeiten den Messungen mit den Szintillations-Zählern, die die Winkelbereiche nacheinander detektieren, vorzuziehen. Der Aufbau des *STOE*-Transmissions-Pulverdiffraktometers lässt sowohl die Folien- als auch die Kapillartechnik zu. Alle Pulverproben sind mit der Kapillartechnik gemessen worden.

Die Messungen der Pulverdiffraktogramme kontrolliert die Steuerungssoftware *STOE WINX<sup>POW</sup>*. Mit dem enthaltenden Softwarepaket *X<sup>POW</sup>DAT* werden die Messparameter eingestellt und die Messungen gestartet. Die Auswertung erfolgt über *X<sup>POW</sup>Graphik*.

Alle Messungen sind bei konstanter Temperatur durchgeführt worden. Der Detektor besitzt eine Auflösung von  $2\theta = \pm 0,02^\circ$ .

### 14.1.3 CPMAS

Alle Experimente wurden an einem Spektrometer der Firma *BRUKER* (ASX 400 bzw. Avance 400) durchgeführt. Die  $^1\text{H}$ -Larmor-Frequenz beträgt 400.13 MHz, die  $^{13}\text{C}$ -Larmor-Frequenz liegt bei 125.29 MHz. Es wurden sowohl 4 mm als auch 7mm Doppelresonanz-Probenköpfe verwendet, wobei die Proben mit Frequenzen von 4 bis 10 kHz um den magischen Winkel (*magic angle spinning*, MAS) rotiert wurden.

Zur Aufnahme der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurde neben der direkten Anregung der  $^{13}\text{C}$ -Kerne die Methode der Kreuzpolarisation (*cross polarization*, CP) verwendet, die zwar keine Quantifizierung der einzelnen Signale zulässt, aber zur Steigerung der Empfindlichkeit der Methode unerlässlich ist. Je nach gewähltem Experiment bzw. verwendeter Kreuzpolarisationszeit  $t_{\text{cp}}$  war es für ein hinreichendes Signal/Rausch Verhältnis notwendig, zwischen 400 und 1200 FIDs zu akkumulieren.

Für die Fouriertransformation wurden die FIDs mit 2048 gemessenen Datenpunkte auf 8192 Punkte erweitert (zero-filling); es wurde keine Multiplikation der FIDs zur Glättung des Spektrums angewendet.

Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf Tetramethylsilan (TMS,  $\rho_{\text{TMS}}=0$  ppm); als sekundärer Standard wurde Adamantan mit  $\rho_{\text{CH}}=38,72$  ppm verwendet. Die  $^{13}\text{C}$ -CP/MAS-NMR-Spektren wurden in einem spektralen Bereich von 250 ppm bis 50 ppm aufgenommen.

Der zur Datenauswertung relevante Teil der Spektren wurde mit Hilfe des Programms *PeakFit* (Version 4, SPSS Inc.) durch zwei Voigt-Linien (Faltung einer Gauss-Kurve mit einer Lorentzfunktion) angepasst. Aus dieser Anpassung wurden die relativen Anteile der einzelnen Signale an der Gesamtintensität bestimmt. Weitere plausible Linienformen wurden getestet; die Ergebnisse lagen im experimentellen Fehlerbereich.



#### 14.1.4 SCXRD

Diffraction control software:	<i>Bruker</i> AXS APEX 2 Vers. 2.0-2006
Diffraction measurement device:	<i>Siemens</i> SMART three axis goniometer with APEX II area detector system
Diffraction measurement method:	Data collection strategy APEX 2/COSMO chi + / - 5°
Computing data reduction:	<i>Bruker</i> AXS APEX 2 Vers. 2.0-2006
Empirical absorption correction:	<i>Bruker</i> AXS APEX 2 Vers. 2.0-2006
Computing structure solution:	<i>Bruker</i> AXS SHELXTL Vers. 6.12 W95/98/NT/2000/ME
Computing structure refinement	<i>Bruker</i> AXS SHELXTL Vers. 6.12 W95/98/NT/2000/ME

#### Röntgenstrukturanalyse

Die strukturanalytischen Messungen wurden mit einem Röntgendiffraktometer der Firma *Bruker*, das über ein 3-Kreis-Goniometer verfügt, durchgeführt. Die Wellenlänge der Röntgenstrahlung betrug jeweils 0,71073 Å, da beide Aufbauten dieselbe Molybdän-Röntgenröhre verwenden.

Die Kristallstrukturen wurden mit der Software *Bruker* AXS SMART und Bruker AXS APEX II gemessen. Zur Überprüfung der Kristallqualität wurde mit dem APEX-II-System ein *Prescan* durchgeführt. Dazu mussten je 30 "Frames" in  $2\theta = \pm 32^\circ$  in  $0,3^\circ$ -Schritten als  $\omega$ -Scan aufgenommen werden. Auf der Position von  $2\theta = -32^\circ$  wird der Kristall in  $\psi$ -Richtung um  $90^\circ$  gedreht um die Anzahl der von der Symmetrie unabhängigen Reflexe zu erhöhen. Mit

der Software *COSMO* wird eine Messstrategie berechnet, die in einer vorgegebenen Zeit eine Optimierung der Redundanz und Vollständigkeit der Messung gewährleistet.

Das SMART-CCD-System arbeitet mit Standardeinstellungen. Dabei erfolgt die Datensammlung bei  $2\theta = -35^\circ$  in  $0,3^\circ$ -Schritten als  $\omega$ -Scan mit vier "Runs" je 600 "Frames". Vor jeder Datenaufnahme wird der Kristall in  $\psi$  - Richtung um  $90^\circ$  gedreht.

Die aufgenommenen Daten wurden mit der Software SAINT reduziert. Alle Strukturen werden mit dem Programm SHELXTL ausgewertet, gelöst und verfeinert.

### 14.1.5 IR-Spektroskopie

#### Varian 3100 FT-IR-Spektrometer (Excalibur Series)

ATR-Technik (ATR: attenuated total reflection)

896-Interferometer mit He-Ne-Laser

Probenhalter: Diamantfenster, MIRacle High-Pressure Clamp

Messbereich:  $4000\text{ cm}^{-1}$  –  $600\text{ cm}^{-1}$

32 Scans/Messung

Resolution:  $4\text{ cm}^{-1}$

#### **14.1.6 DSC**

NETZSCH Gerätelabor GmbH, DSC 204 Phoenix, Baujahr 2001

Temperaturbereich: 30 °C bis 300 °C

Kühl-/Heizrampe: 5 K/min

Kühlmittel: N<sub>2</sub>, gasförmig

Atmosphäre: N<sub>2</sub>, 0.45 bar

Tiegel: Al

#### **14.1.7 Nah- und Mikrophotographie**

Olympus BX40 Laboratoriums-Mikroskop

## 15 Literaturverzeichnis

- 1 Prediger Salomos I 9; Altes Testament.
- 2 *Neue Arzneiformen für die Acetylsalicylsäure*, E. Arkenau, Dissertation **2004**, Bonn
- 3 Ullmanns Enzyklopädie der Technischen Chemie, Wiley-VCH Verlag, **2010**
- 4 M. J. Zaworotko, P. Vishweshwar, M. Oliveira, M. L. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16802.
- 5 A. D. Bond, R. Boese, G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **2006**, 119, 4, 621.
- 5a A.D. Bond, R. Boese, G. R. Desiraju, *Angew. Chem.*, **2006**, 119,4, 625.
- 6 *Römpf-Lexikon Chemie* (Hrsg.: J. Falbe, M. Regitz) , Thieme, Stuttgart,**1998**.
- 7 S. Redder, Diplomarbeit, Fachbereich Chemie, Universität Duisburg-Essen, **2007**.
- 8 A. D. Bond, R. Boese, G. R. Desiraju, *Angew. Chem.*, **2007**, 119,625-630.
- 9 H.Kolbe, *Annalen der Chemie* **1860**,113, 125-127.
- 10 V.Meyer, *Annalen der Chemie* **1870**, 156, 265-301
- 11 <http://de.wikipedia.org/wiki/Acetylsalicyls%C3%A4ure>
- 12 *Annalen der Chemie* **1853**, 87, 149-179.

- 13      *Aspirin als Jahrhundertpharmakon – Die Geschichte des Wirkstoffs ASS*
- Quelle:  
<http://www.chemiestudent.de/data/chemie/skripte/pdf/ass.pdf>
- 14      *Bayer Ag Firmenveröffentlichung Zum 100 Jahrestag der Aspirinentdeckung, 2003.*
- 15      *Europäisches Arzneibuch, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2008.*
- 16      *Deutsches Arzneibuch, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2009.*
- 17      *50 Jahre Aspirin. - Pharmazie 1949, 4. - S. 582-584.*
- 18      W.C. McCrone in *Physics an Chemistry of the Organic Solid State*, Vol. (Hrsg.: D. Fox, M. M. Labes, A. Weissberger), Interscience, New York, **1965**, S. 725-767.
- 19      S. L. Price, *Crystal Growth and Design* **2004**, 4, 6, 1119 – 1127.
- 20      P.J Weatherly, *J.Chem. Soc.* **1964**, 6036.
- 21      Y. Kim, K. Machida, T.Taga, K.Osaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 2641.
- 22      S.Jodier, *Chemistry in Brit.* **1999**, 35, 35-39.
- 23      D. Nelson, M. Cox, *Lehninger Biochemie*, Springer, Berlin, **2001**.
- 24      [http://www.focus.de/gesundheit/krebs/news/krebstherapie\\_nid\\_36654.html](http://www.focus.de/gesundheit/krebs/news/krebstherapie_nid_36654.html)
- 25      Mitscherlich, *Ann. Chim. Phys.* **1822**, 19, 350.
- 26      E.Riedel, C.Janiak, *Anorganische Chemie*, de Gruyter, Berlin **2007**.

- 27 A.F. Hollemann, N.Wiberg, F.Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, de Gruyter, Berlin **2007**.
- 28 H. Krischer, *Einführung in die Röntgenfeinstrukturanalyse*, Vieweg, Braunschweig, **1974**.
- 29 *Duden- Deutsches Universalwörterbuch*, Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus AG, Mannheim **2008**.
- 30 T.L. Threlfall, *Analyst* **1996**, 121, 269.
- 31 G.R. Desiraju, *Cryst. Growth. Des.* **2006**, 6, 1595.
- 32 D. Giron, *J. Therm. Anal. Calorim.* **2001**, 64, 37-60.
- 33 A. Burger, R. Ramberger, *Mikrochim. Acta* **1979**, 2, 259-271.
- 34 A. Burger, R. Ramberger, *Mikrochim. Acta* **1979**, 2, 273-316.
- 35 J.Berzelius, *Justus Liebigs Analen der Chemie*, **1842**, 46, 129
- 37 E.Riedel, C.Janiak, *Anorganische Chemie*, de Gruyter, Berlin **2007**.
- 38 W.B Jensen *J.Chem. Educ.***1998**, 75,817
- 40 K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **2005**, 39, 416-428.
- 41 V.Suitchezian Diplomarbeit Universität Kiel **2006**.
- 42 K. H. Bauer, K. H. Frömming, C. Führer, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie* , **2002**.
- 43 A.D. Bond, *CrystEngComm*, 9, 833-834, **2007**.
- 44 K.R. Seddon, *Cryst. Groth Des* , 4, 1087, **2004**.
- 45 G.R. Desiraju, *CrystEngComm* **2003**, 5, 466.
- 46 U.Griesser, *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Wiley VCH, Weinheim **2006**, S. 211-233.
- 47 M.J. Zaworotko *Cryst. Growth Des*, **2007** 7,4.
- 48 C.B. Aakeröy, D.J. Salmon, *CrystEngComm* **2005**, 7, 439.
- 49 G.R. Desiraju, *Acc.Chem.Res*, 35,565-573, **2002**.

- 50 G.R. Desiraju, *Angew. Chem., Int.Ed.* **1995**, 34, 2311-2327.
- 51 P. T. Cardew, R. J. Davey, *Proc. R. Soc. London* **1985**, A298, 415-428.
- 52 P. T. Cardew, R. J. Davey, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1984**, 80, 659-668.
- 53 M. Volmer, *Kinetik der Phasenbildung*, Steinkopff, Leipzig, **1939**.
- 54 W. Ostwald, *Z. Phys.Chem.* **1897**, 22, 289-330.
- 55 siehe auch a) R. Davey, *Faraday Discuss.* **1993**, 95, 160-162;  
b) P.T. Cardew, R. Davey, *Tailoring of Crystal Growth*, Symposium  
Papers, Number 2, Institute of Chemical Engineers, North  
Western Branch, **1982**, S. 1.1- 1.8.
- 56 a) R. Becker, W. Doering, *Ann. Phys.* **1935**, 5, 719-752;  
b) I. N. Stranski, D. Totomanov, *Z. Phys. Chem. A* **1933**, 163, 399-408;  
c) R. J. Davey, *Faraday Discuss.* **1993**, 95, 160-162.
- 57 W. Pfaller, *Entstehung des Patentwesens*, <http://www.wolfgang-pfaller.de>, **2010**.
- 58 P. Ochsenbein, K.J. Schenk, *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry* (Hrsg.: R. Hilfiker), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- 59 [http://de.wikipedia.org/wiki/Klinische\\_Studie](http://de.wikipedia.org/wiki/Klinische_Studie)
- 60 T. Omlor, Dissertation, Fachbereich Chemie, Universität GH Essen, **2010**
- 61 H. Krischer, *Einführung in die Röntgenfeinstrukturanalyse*, Vieweg, Braunschweig, **1974**.
- 61b Pulverdiffraktometrie PPT Präsentation [www.chemie.tu-darmstadt.de/media/.../strukturkurs4a.ppt](http://www.chemie.tu-darmstadt.de/media/.../strukturkurs4a.ppt)



- 62 *Kristallstrukturbestimmung*, W. Massa, 5. Auflage , Teubner  
B.G., GmbH **2007**.
- 63 *www.chemie.tu-*  
*darmstadt.de/media/...schaefer/.../strukturkurs4a.ppt*
- 64 M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in*  
*der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1991**.
- 65 [http://www.infochembio.ethz.ch/links/spectrosc\\_ir\\_lehr.html](http://www.infochembio.ethz.ch/links/spectrosc_ir_lehr.html)
- 66 U. Griesser, *Einführung in die Thermomikroskopie*, Eigenverlag,  
Institut für Pharmazie Innsbruck, **2001**.
- 67 E.R. Andrew, *Phil. Trans. Roy. Soc. A* **1959**, 209, 505.
- 68 A. Pines, M.G. Gibby, J.S. Waugh, *J. Chem. Phys.* **1973**, 59,  
569.
- 69 S.R. Hartmann, E.L. Hahn, *Phys. Rev.* **1973**, 128, 2042.
- 70 M.Mehring, *High resolution NMR in solids*, Springer, Berlin,  
**1983**.
- 71 *High resolution THZ Spectroscopy of crystalline Trialanine*, K.  
Siegrist, R.Bucher, I. Mendelbaum, *J.AM.Chem.Soc.*, 128, 17,  
**2006**.
- 72 Kiyomi Sakai: *Terahertz optoelectronics*. Springer, Berlin **2005**.
- 73 Daniel Mittleman: *Sensing with Terahertz radiation*. Springer,  
Berlin **2003**.
- 74 *Practice of High Performance Liquid Chromatography -*  
*Applications, Equipment and Quantitative Analysis*. Heinz  
Engelhardt (Hrsg.): Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New  
York/Tokyo **1986**.
- 75 K.H. Bauer, K.H. Frömmig, *Lehrbuch der Pharmazeutischen*  
*Technologie*, **2002**.
- 76 R. Voigt, *Pharmazeutische Technologie*, **2006**.

- 77 R.K. Khankari, D.J. Grant, *Thermochim.Acta*, **1995**, 248, 61-79.
- 78 D.Bock, Masterarbeit, Fachbereich Chemie, Universität Duisburg-Essen, **2009**
- 79 Fleger, Heckmann, Klomparens, *Elektronenmikroskopie*, Spektrum **1995**.
- 80 Agar, *Principles and Practice of Electron Mircroscope Operation*. Amsterdam **1974**.
- 81 R. Walz, M. Knauf, *Wissenschaft + Technik in der Pharmaindustrie*, UFAG LABORATORIEN AG, **2008**.
- 82 N. Nagel, *Polymorphie pharmazeutischer Wirkstoffe*, Workshop-Konferenz des Arbeitskreises Chemische Kristallographie der GDCh, Essen **2001**.
- 83 C.Harmathy, I. Thege, ,Transformation of chloramphenicol palmitate from therapeutically inactive polymorph A to active polymorph B, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, **1997**, 50.
- 84 [www.ich.org](http://www.ich.org)
- 85 R.Walz, M. Knauf, *Vorgaben und Durchführungen von Stabilitätsprüfungen pharmazeutischer Wirkstoffe und Arzneimittel*, Wissenschaft und Technik, **2008**.
- 86 L. Lesson, M.Mattocks, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 47, 329, **1958**.
- 87 G. Guanti, S. Thea, C.Dell'Erba, F. Pero, *J. Chem. Soc.*, 886, **1978**.

# **LEBENS LAUF**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.